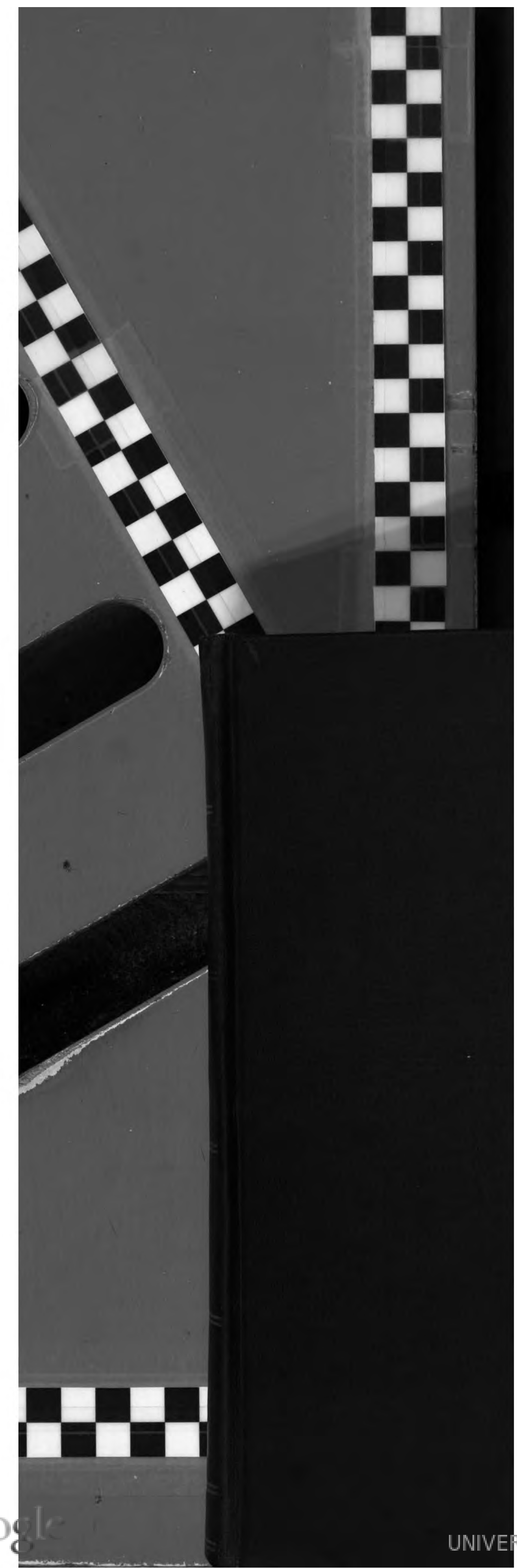
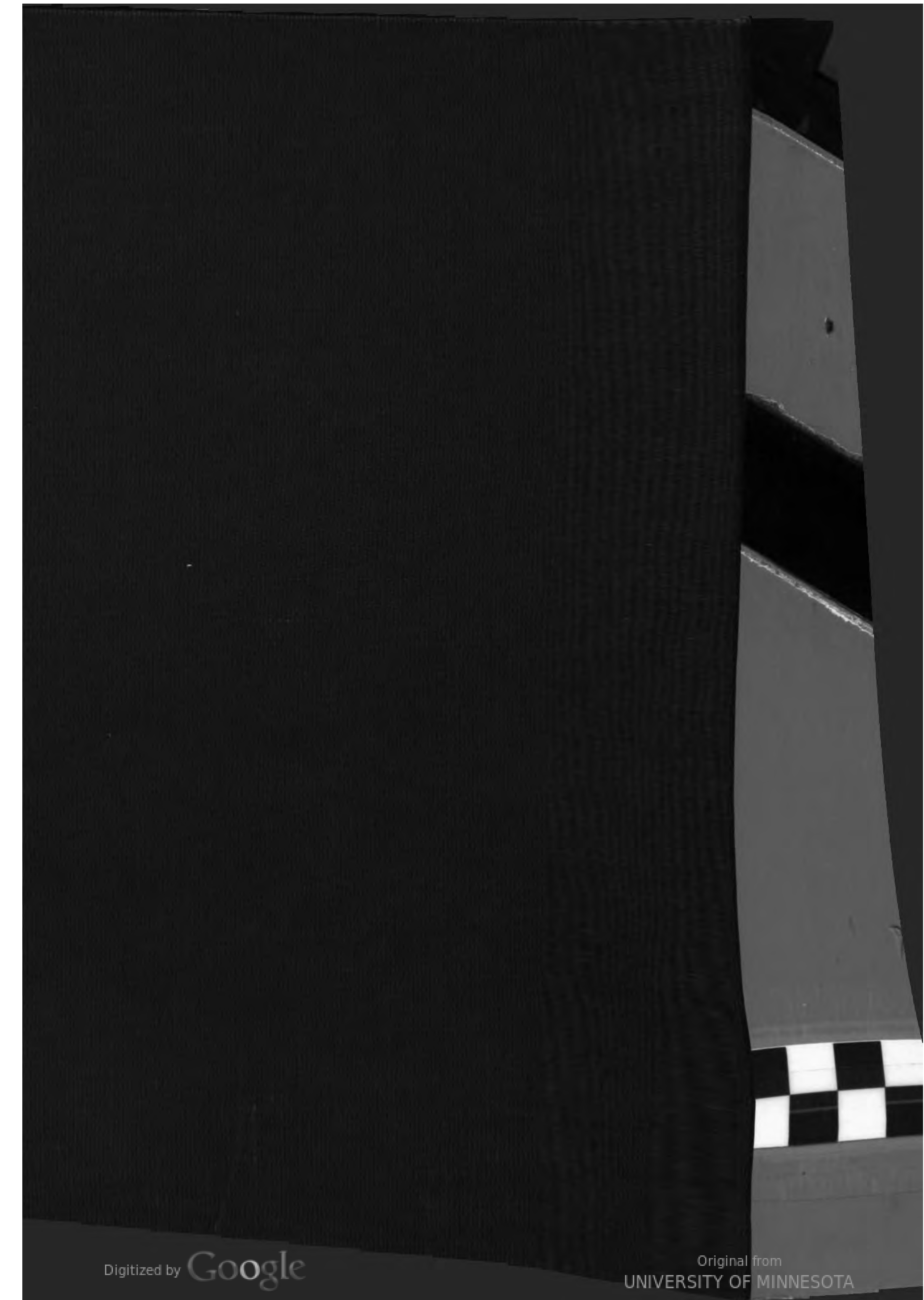







UNIVERSITY OF MINNESOTA
OMNIBUS ARTIBUS

ZEITSCHRIFT

FÜR

KLINISCHE MEDIZIN.

HERAUSGEGEBEN

VON

Dr. W. HIS,
Professor der 1. med. Klinik

Dr. F. KRAUS,
Professor der 2. med. Klinik

Dr. A. GOLDSCHEIDER,
ord. Hon.-Professor,
Direktor des poliklinischen Instituts

Dr. G. KLEMPERER,
a.o. Professor, dirig. Arzt des Krebsinstituts der Königl. Charité,
Direktor des städt. Krankenhauses Moabit

IN BERLIN,

Dr. W. von LEUBE,
em. Professor der med. Klinik
in Würzburg,

Dr. B. NAUNYN,
em. Professor der med. Klinik
in Strassburg,

Dr. A. von STRÜMPELL,
Professor der med. Klinik
in Leipzig,

Dr. R. STÄHELIN,
Professor der med. Klinik
in Basel,

Dr. C. von NOORDEN,
Professor in Frankfurt a. M.,

Dr. N. ORTNER,
Professor der 3. med. Klinik in Wien.

REDIGIERT VON **W. HIS.**

Neunundsiebzigster Band.

Mit 12 Tafeln, 28 Textfiguren und 21 Kurven im Text.

BERLIN 1914.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW., UNTER DEN LINDEN 68.





Inhalt.



I.

Aus dem med.-poliklin. Institut der Universität Berlin (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Goldscheider) und der biologischen Abteilung des städt. Krankenhauses am Urban (Leiter: Prof. Dr. Leonor Michaelis).

Zur Frage der Säurevergiftung beim Coma diabeticum.

Von

weiland **Jos. Masel** aus Minsk (Russland)[1].

Durch die Untersuchungen aus der Schule Naunyns, vor allem durch Stadelmann[2]) hat sich die Ansicht, dass das Coma diabeticum eine nicht spezifische Säurevergiftung darstelle, in den letzten Jahrzehnten Bahn gebrochen. Eine Giftwirkung der im Coma diabeticum vorhandenen Säuren wurde hierbei abgelehnt und einzig und allein die Wirkung der Säuren durch Natriumentziehung des Organismus in den Vordergrund gestellt. Diese Ansicht konnte sich um so mehr einbürgern, als es in der Tat Stadelmann[3]) durch Einführung von Natriumbikarbonat in den Organismus gelang, das Koma hintanzuhalten, ja bereits bestehendes Koma wieder aufzuheben. Weiterhin hatten zu dieser Ansicht die früheren Befunde von Walter[4]) beigetragen, der durch eine anorganische Säure, die Salzsäure, ein dem Koma angeblich gleichendes Symptomenbild hervorrufen und ebenfalls durch Zufuhr von Natron den Tod des Versuchstieres hintanhalten konnte.

Während aber ein durch Salzsäure vergiftetes Kaninchen regelmässig durch Zufuhr von Natriumbikarbonat wieder gerettet werden kann, zeigte es sich im Laufe der Zeit, dass nicht in allen Fällen das Natriumbikarbonat das menschliche Koma dauernd beseitigen konnte, wenn auch häufig genug eine Hinauszögerung und wiederholte vorübergehende Aufschiebungen sich in der Tat bewirken liessen.

In den letzten Jahren ist nun durch mehrere Arbeiten aus dem Goldscheiderschen klinischen Institut auf die Unhaltbarkeit dieser Theorie hingewiesen worden. Vor allem ist gezeigt worden, dass bei näherem Studium eine Identität des menschlichen Komas mit der Salzsäurevergiftung des Kaninchens weder äusserlich noch ihrem Wesen nach besteht.

---

1) Der zu den besten Hoffnungen berechtigende junge Verfasser ist kurz vor Beendigung seines Staatsexamens an einer akuten Herzlähmung verschieden.

Goldscheider.

2) Stadelmann, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 17.

3) Stadelmann, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 17, sowie Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 37 u. 38.

4) Walter, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 7.



So konnte zunächst gezeigt werden, und zwar durch die Arbeiten von Ehrmann[1]) und seinen Mitarbeitern A. Marx[2]), A. Löwy[3]) und Esser[4]), dass äusserlich schon eine Identität nicht besteht, und dass beim salzsäurevergifteten Kaninchen ein Kollaps mit Blutdrucksenkung, beim menschlichen Koma aber ein schlafartiger Bewusstseinsverlust, der mehr einer Vergiftung ähnelt, vorliegt. Zudem ist die Säurevergiftung des Kaninchens nur für die Herbivoren charakteristisch, während bei den Karnivoren, wie z. B. beim Hund eine Vergiftung durch Alkalientziehung kaum hervorgerufen werden kann, da die Säuren durch Ammoniak abgesättigt werden. Aber auch bei genauer Durchsicht der Versuche von Walter[5]) findet man, dass selbst nicht einmal für das Kaninchen organische Säuren in gleicher Weise giftig sind wie die Salzsäure, da z. B. Bernsteinsäure in Mengen, die die fünf- bis sechsfache Menge Alkali dem Tiere entziehen müssten, sich nicht als giftig erwiesen. Aber auch anorganische Säuren, wie die Schwefelsäure, können, wie Ehrmann[6]) beobachtet hat, vom Kaninchen zum Teil durch Bildung von Indikan entgiftet werden, so dass auch nicht einmal jede Mineralsäurevergiftung durch Alkalientziehung den Tod des Tieres herbeiführen muss.

Auch andere Ueberlegungen führen dazu, die Theorie, dass das Koma als unspezifische Säurevergiftung einfach durch Alkalientziehung tödlich wirke oder überhaupt zustande komme, abzulehnen. Denn nicht in jedem Fall kann wie im Experiment der Tod durch Natriumzufuhr verhindert werden. Auch hat sich seit Einführung der Alkalitherapie durch Stadelmann[7]) keineswegs das Koma vermindert und nach wie zuvor stirbt ein grosser Teil der Diabetiker, speziell der jugendlichen, im Coma diabeticum. Die günstige Wirkung des Natriumbikarbonats, die häufig den präkomatösen Diabetiker allerdings zu retten vermag, muss daher andere Gründe haben. Sie beruhen nach Annahme von Ehrmann[8]) jedenfalls darauf, dass in der gleichen Weise, wie er es bei der Salizylsäure beobachtete, nach Zufuhr von Natriumbikarbonat diese Säuren in erheblich vermehrtem Masse und in einem viel schnelleren Tempo ausgeschieden werden. Es kommt daher im Organismus nicht zur Anhäufung einer solch grossen Menge der im Koma vorhandenen Säuren, d. h. der l-β-Oxybuttersäure und Azetessigsäure, dass das Koma eintritt. Da diese Säuren verhältnismässig nur eine schwache Giftwirkung besitzen, so sind erhebliche Mengen davon im Organismus notwendig, um zur Vergiftung zu führen. Besonders die Arbeiten von Magnus-Levy[9]) haben gezeigt, dass enorme Mengen dieser Säuren bei den im Koma Verstorbenen im Organismus angehäuft sind und die experimentellen Versuche von Ehrmann haben für das Kaninchen ungefähr die gleiche Dosis pro Kilo Körpergewicht als notwendig zur Hervorrufung eines experimentellen Komas erwiesen.

Ausser dieser Wirkung auf die Ausscheidung der giftigen Säuren zeigte sich aber in den Versuchen von Ehrmann noch ein zweiter Faktor der Natriumbikarbonat-

---

1) Ehrmann, Diese Zeitschr. Bd. 72, sowie Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 1 u. 2 sowie Nr. 31.

2) A. Marx, diese Zeitschr. Bd. 71.

3) A. Loewy und Ehrmann, diese Zeitschr. Bd. 72.

4) Ehrmann und Esser, Verhandlungen der Berliner medizinischen Gesellschaft. 1910. S. 266, und diese Zeitschr. Bd. 72.

5) Walter, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 7.

6) Ehrmann, Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 1 u. 2.

7) Stadelmann, l. c.

8) Ehrmann, Münchener med. Wochenschr. 1907. Nr. 52.

9) Magnus-Levy, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 42 u. 45, sowie Ergeb. d. inneren Med. u. Kinderheilk. 1908. Bd. 1, sowie Albus Sammlung zwangl. Abhandl. 1909. Bd. 1.

wirkung. Die intravenöse Injektion von Natriumbikarbonat ruft nämlich eine Erhöhung des Blutdrucks hervor und die komatös gemachten Tiere zeigen vorübergehend Wiedererwachen, um dann bald wieder von neuem in ihren Schlafzustand zurückzufallen. Die letzteren Beobachtungen sind früher auch mit komatösen Menschen wiederholt gemacht worden und haben die grösste Ueberraschung der ersten Beobachter hervorgerufen, zumal, falls der bewusstlos Daliegende plötzlich sich erhob und seine Umgebung erkannte, wenn er auch bald wieder in seinen Schlaf zurückverfiel.

Den endgültigsten Beweis aber, dass das Koma in der Tat keine unspezifische Säurevergiftung ist und nichts mit der Alkalientziehung des Organismus zu tun hat, konnte dadurch erbracht werden, dass es gelang, mit den im Koma vorhandenen Fettsäuren, sowie mit ihren Verwandten, den Buttersäuren, künstlich ein dem Koma durchaus gleichendes und selbst bis ins Kleinste hinein ähnliches Krankheitsbild hervorzurufen. Schon von vornherein konnte die Säurewirkung dadurch abgelehnt werden, dass mit den Natriumsalzen aller dieser Fettsäuren, die alkalisch reagieren, ein derartiges experimentelles Koma regelmässig hervorzurufen war.

Ja eine Reihe von Beobachtungen beim experimentellen Koma lenkte erst die Aufmerksamkeit auch auf Zustände beim menschlichen Koma, die bisher der Beobachtung entgangen waren. So beobachtete Ehrmann häufiger auch eine Verlangsamung der Atmung beim Menschen, wie er sie im Tierexperiment hervorrufen konnte. Weiterhin zeigte sich auch im menschlichen Koma ebenso wie im experimentellen eine ausserordentlich starke Senkung des Blutdrucks. Diese Senkung des Blutdrucks wird von ihm für die Zustände im menschlichen Diabetes verantwortlich gemacht, die zuerst von v. Frerichs[1]) als diabetischer Kollaps beschrieben worden sind. Ebenso wird auch die akute Herzschwäche bei schweren und vorgeschrittenen Diabetikern, die nach den Autoren nichts mit dem Koma zu tun haben soll, von Ehrmann als eine Wirkung der im Koma vorkommenden Fettsäuren angesehen.

Diese Blutdrucksenkung hat bei bewusstlos eingelieferten Kranken differentialdiagnostische Bedeutung gegenüber der Urämie. In gleicher Weise übereinstimmend zwischen dem experimentellen und dem Koma des Menschen zeigte sich auch Weichheit der Augäpfel (Krause) und unwillkürliche nystagmusartige Bewegung der Bulbi. Auch die Temperatur ist im experimentellen und im menschlichen Koma in gleicher Weise herabgesetzt, ohne dass aber Kollapstemperaturen bestehen.

Auf die Bedeutung der im experimentellen und im menschlichen Koma von Ehrmann beschriebenen Blutdrucksenkung soll hier nicht weiter eingegangen werden. Sie müssen aber in Zukunft bei der Behandlung des präkomatösen Diabetikers durchaus berücksichtigt werden. Besonders die Zufuhr von Kampfer und Coffeinum natrio-benzoicum, sowie Digitalispräparate haben sich in der hiesigen Klinik bereits als ausserordentlich wertvoll erwiesen.

Für die Spezifität der in Betracht kommenden Fettsäuren spricht ausserdem noch sehr deutlich eine Beobachtung von Ehrmann[2]), dass nämlich das isobuttersaure Natrium, das der gleichen Menge Alkali zur Absättigung bedarf wie das buttersaure Natrium, in gleicher Menge verabreicht wie buttersaures Natrium, kein Koma hervorruft, während letzteres regelmässig das Koma in Erscheinung treten lässt. Das zeigt auf das Deutlichste, dass die Ansicht von Stadelmann[3]), Magnus-Levy[4]) und Minkowski[5]), die Säure an sich spiele keine Rolle und wirke nur durch Alkali-

1) v. Frerichs, diese Zeitschr. Bd. 6.

2) Ehrmann, l. c.

3) Stadelmann, l. c.

4) Magnus-Levy, l. c.

5) Minkowski, Archiv f. experim. Pathol. u. Parmakol. Bd. 18, sowie Mitteilung. a. d. Königsberger med. Klin. 1888.



entziehung, unrichtig sein muss. Zudem ist sehr häufig von A. Löwy und Ehrmann[1]) festgestellt worden, dass bei einer Dosis von isobuttersaurem Natrium die Alkalientziehung eine viel erheblichere als bei buttersaurem Natrium ist, und doch war bei ersterem kein, beim letzteren wohl aber Koma vorhanden.

Auch im menschlichen Koma findet sich nicht eine, sondern zwei naheverwandte Säuren, die l-β-Oxybuttersäure und die Azetessigsäure oder Ketobuttersäure, und man wird auch hier noch zu untersuchen haben, wie das gegenseitige Toxiditätsverhältnis liegt, um zweckmässige therapeutische Massnahmen zu ergreifen.

Nach allem diesem ist es ausser allem Zweifel, das das Coma diabeticum keine unspezifische Säurevergiftung ist, die durch Alkalientziehung tödlich wirkt, sondern eine spezifische Wirkung der im Koma vorhandenen zwei Buttersäuren darstellt, wie das von Ehrmannn angenommen wird.

Diese zwei Buttersäuren wirken speziell als Gifte auf das Zentralnervensystem, vor allem auf Grosshirn, Atemzentrum und vasomotorisches Zentrum, und rufen in dieser Weise das Symptomenbild des experimentellen Komas sowohl wie des Coma diabeticum hervor. In anderen Fällen treten mehr die Symptome auf das vasomotorische Zentrum in den Vordergrund. In dieser Weise muss das sogenannte Coma cardiale und der diabetische Kollaps aufgefasst werden. Aber auch diese Formen sind als Wirkungen der beiden Buttersäuren aufzufassen.

Die Wirkung der Buttersäuren bzw. ihrer Salze als Hirngifte konnte von Ehrmann sehr deutlich durch folgende Beobachtung gezeigt werden: An Gewicht herabgekommene Tiere brauchten zur Hervorrufung des experimentellen Komas immer grössere Dosen als vorher pro Kilo Körpergewicht. Dies blieb aber immer dieselbe Dosis, die dem alten Körpergewicht entsprach, während die bis zur Hälfte abgemagerten Tiere pro Kilo die doppelte Dosis ihres jetzigen Körpergewichts brauchten. Daraus geht hervor, dass gerade dasjenige Organ, das beim Gewichtsverlust nicht mitbetroffen wird, nämlich das Gehirn es ist, das stets die ursprüngliche für das Koma erforderliche Dosis verlangt.

Nach diesen Feststellungen war es noch wünschenswert, die Alkaleszenz des Blutes im experimentellen und diabetischen Koma zu bestimmen und festzustellen, ob in der Tat hier eine wesentliche Alkaleszenzabnahme vorhanden sei. Diese Prüfung habe ich mit Hilfe der Gaskettenmethode, und zwar nach der Anordnung von Leonor Michaelis[2]) ausgeführt.

Schon früher ist allerdings nach dem Vorgange von Höber[3]), der das normale Blut zuerst untersuchte, die experimentelle Säurevergiftung von Szili[4]) untersucht worden, der in der Tat eine erhebliche Abnahme der Wasserstoffionen fand. Jedoch

1) A. Loewy und Ehrmann, l. c.

2) L. Michaelis, Abderhaldens Handb. Bd. 5. S. 516, sowie Michaelis und Davidoff, Biochem. Zeitschr. Bd. 46. H. 1 u. 2.

3) Höber, Pflügers Archiv. Bd. 81 u. 99.

4) Szili, Pflügers Archiv. Bd. 115.



beim Diabetiker ist, wie H. Benedict[1]) feststellte, auch im Coma diabeticum das Blut im Hydroxyl-Ionengehalt neutral. Allerdings kann ein Absinken unter die Norm stattfinden. Er fand aber niemals so niedrige Werte, wie sie Farkas und Scipiades[2]) bei anderen Affektionen gefunden hatten, ohne dass ein dem Koma ähnlicher Symptomenkomplex oder überhaupt eine Lebensgefahr bestanden hätte. Er schliesst daher: „Vorliegende Untersuchungen haben demnach nichts ergeben, was der herrschenden Lehre vom diabetischen Koma als Säurekoma zur Stütze dienen könnte."

Im Gegensatz zu Benedict[3]) haben neuere Untersuchungen von Rolly[4]) über die gleiche Frage zu der entgegengesetzten Beobachtung geführt. R. schreibt über zwei von ihm untersuchte Patienten mit Coma diabeticum: „Bei beiden Patienten ist die Reaktion des Blutserums, da die OH-Ionenkonzentration geringer ist als die H-Ionenkonzentration war, als sauer anzusprechen, während das Blutserum von allen übrigen Patienten, die wir bis jetzt untersuchten, alkalisch reagierte".

Weiterhin schreibt Rolly, dass bei Coma diabeticum die Reaktion des Blutserums als sauer anzusprechen sei, da die H-Ionenkonzentration grösser als die OH-Ionenkonzentration sei. Demnach stände der Theorie der Säurevergiftung, wie er meint, nichts im Wege.

Ich habe nun sowohl bei experimentellem Koma als auch bei präkomatösen Diabetikern Untersuchungen angestellt und bin ebenso wie bei einem Fall von Coma diabeticum, den Leonor Michaelis[5]) untersuchte, stets zu dem Resultat gekommen, dass eine Säuerung des Blutes, d. h. ein Ueberwiegen der H-Ionen über die OH-Ionen nicht vorhanden ist, wohl aber fanden wir bei anderen Affektionen, vor allen Dingen bei Narkose, dass das Blut hier wirklich eine stärkere Vermehrung der H-Ionenkonzentration zeigt. Aber auch hier überschreitet die Alkaleszenzabnahme nicht die neutrale Reaktion.

Rolly[6]) hat überdies bei seinen Untersuchungen die Reaktion des Serums bestimmt. Obwohl es auch erlaubt ist aus dem Alkaleszenzgrad des Serums auf denjenigen des Blutplasmas zu schliessen, so spielt doch dabei eine sehr grosse Rolle die Frage, auf welche Weise Rolly das Serum gewonnen hat, und über dieses Verfahren gibt Rolly in seiner Arbeit keine Erläuterungen. Um die wahre Alkaleszenz des Blutserums zu bestimmen, musste das Serum unter bestimmten Bedingungen gewonnen werden, die jeden Kohlensäureverlust vermeiden.

Es musste in eine Flasche aufgefangen werden, welche ganz aufgefüllt werden muss, ohne dass eine Luftblase zurückbleibt, und wobei jeglicher Kontakt mit der Luft vermieden werden muss. Es ist nicht ganz leicht, auf diese Weise das Serum zu gewinnen. Da Rolly von Schwierigkeiten dieser Art nichts erwähnt, so ist anzunehmen, dass er sie nicht vermutete. Wenn man sich ausrechnen will, welchen Fehler man

1) Benedict, Pflügers Archiv. Bd. 115.

2) Farkas und Scipiades, Ueber die molekulären Konzentrationsverhältnisse des Blutserums der Schwangeren usw. Pflügers Archiv. Bd. 98. S. 577.

3) Benedict, l. c.

4) Rolly, Münchener med. Wochenschr. 1912. Nr. 22 u. 23.

5) L. Michaelis und Davidoff, Biochem. Zeitschr. Bd. 75. Heft 1 u. 2.

6) Rolly, l. c.



begeht, wenn man das Serum in einer halb mit Blut, halb mit Luft gefüllten, verschlossenen Flasche sich absetzen lässt, so kann man das folgendermassen berechnen: Die freie Kohlensäure des Blutes wird zum Teil in den Luftraum entweichen und zwar verteilt sich Kohlensäure zwischen einer wässerigen Lösung und einem Gasraum von gleichem Volumen bei 17° Temperatur derart, dass die Konzentration der Kohlensäure in der Flüssigkeit zu der im Luftraum sich wie 1:0,956 oder rund 1:1 verhält. Es wird also bei dieser Anordnung die Hälfte der freien Kohlensäure dem Blute entrissen. Da nun aber in einem Gemisch von Natriumkarbonat und Kohlensäure, wie es das Blut ist, die Wasserstoffionenkonzentration der Konzentration der freien Kohlensäure proportional ist, so wird durch dieses Verfahren die H-Ionenkonzentration des Blutes um die Hälfte verringert. Verhält sich aber in einem anderen Falle in der Flasche das Volumen des Luftraumes zum Volumen des Blutes wie 1 : 2, so wird die Wasserstoffkonzentration des Blutes um $^1/_3$ vermindert, kurz wir bekommen je nach den Umständen verschiedene Zahlen. So sind wohl die grossen Schwankungen, die Rolly[1]) gefunden hat, zu erklären. Wenn nun einmal nicht die Flasche nach der Einfüllung des Blutes sofort verschlossen wurde, so ist die Wasserstoffkonzentration überhaupt nicht mehr zu berechnen. So haben L. Michaelis und Rona[2]) Messungen an Serum ausgeführt, welches sich spontan an der Luft ausgeschieden hatte, und bekamen hier gewöhnlich Zahlen schwankend von $0{,}2-0{,}1 \cdot 10^{-7}$ und noch weniger. Nun kommt noch hinzu die Dauer von 5—6 Stunden bei Rollys Versuchen, welche wohl auch nicht ohne Einfluss auf die Messungen bleiben konnte, weil hier z. B. die spontane Säuerung bei unverdünntem Blute und ganz besonders bei 38° eine gewisse Rolle spielen kann (Glykolyse?). (Näheres darüber bei L. Michaelis und Davidoff[3]) bestätigt von Hasselbalch[4]).

Noch vor kurzem hat Rolly[5]) in einem Vortrage seine ganz andere und entgegengesetzte Meinung vertreten, wie wir sie in seinen früheren Arbeiten finden. Auf Grund seiner früheren Untersuchungen schliesst Rolly:

„Das Blutserum wurde bei allen Gesunden und Kranken leicht alkalisch gefunden, nur bei an Coma diabeticum Erkrankten war die Reaktion als sauer anzusprechen, da die H-Ionenkonzentration daselbst grösser als die OH-Ionenkonzentration war. Es steht demnach der Theorie, welche die Ursache des diabetischen Komas in einer Säurevergiftung sieht, nichts im Wege; allerdings ist es nicht unwahrscheinlich, dass ausserdem noch giftige Salzwirkungen hier im Spiele sind.“

Er sagt sogar noch ausdrücklich, dass auch die noch niedrigeren, von anderen Autoren gefundenen Werte für die Blutalkaleszenz und zwar gerade bei Patienten, bei welchen kein dem diabetischen Koma ähnlicher Symptomenkomplex bestanden hatte, ihn auch nicht vom Gegenteil überzeugen könne. Es ist also, wie ich glaube, aus dem Obengesagten klar, dass Rolly gegen eine Verallgemeinerung der Auffassung, dass das Coma diabeticum eine Säurevergiftung ist, nicht nur nichts einzuwenden hat, sondern Einwendungen dagegen noch selbst zurückweist.

1) Rolly, l. c.
2) L. Michaelis und Rona, Biochem. Zeitschr. Bd. 18.
3) L. Michaelis und Davidoff, l. c.
4) Hasselbalch, Biochem. Zeitschr. Bd. 30 u. Bd. 38.
5) Rolly, Med. Klinik. 1913. S. 568.

Im Widerspruch dazu finden wir aber in einer anderen Wochenschrift[1]) direkt das Gegenteil seiner früher geäusserten Ansicht, allerdings ohne Anführung irgend eines Versuches. Er sagt jetzt:

„Es kann bei einem kleinen Teil der diabetischen Koma-Patienten eine reine Säurevergiftung im Sinne Naunyns[2]) vorliegen. Bei dem grösseren Teil der Fälle jedoch ist dies, wie namentlich unsere Untersuchungen festgestellt haben, ausgeschlossen, da die Alkaleszenz des Blutes bei ihnen wohl gesunken, aber doch nicht so niedrig gefunden wurde, dass das Koma dadurch erklärt werden kann."

Und nun kommt er, nachdem er die Arbeiten Ehrmanns und seiner Mitarbeiter als nicht beweisend für eine spezifische Buttersäurevergiftung abgetan, zu dem Schluss, dass er selbst erst die Säurevergiftung im Sinne Naunyns widerlegt habe.

Nun möchte ich, bevor ich auf meine Untersuchungen und Resultate weiter eingehe, eine kurze, wörtliche Schilderung der Methode von L. Michaelis geben:

„Die Elektrode besteht aus einem spitzwinklig gebogenen Glasraum mit beiderseits geschliffenen Oeffnungen. In den einen Schliff passt ein Glasstopfen hinein, der die Platinelektrode trägt. Als solches wird immer nur ein 1 cm langes Stück Platindraht verwendet. Der Draht wird auf die gewöhnliche Weise platiniert. Der Glasschliff wird durch eine Spur erwärmten Wachses mechanisch noch gefestigt. Die Elektrode wird nun mit ausgekochter, unter Verschluss abgekühlter und daher kohlensäurefreier Kochsalzlösung gefüllt, dann Wasserstoff unter die Elektrode eingeführt, bis die Spitze des Platindrahtes noch gerade eintaucht, sodann einige Körnchen Hirudin in den offenen Schenkel, direkt auf die Glaswand geschüttet. Man reguliere den Flüssigkeitsgehalt des Gefässes derart, dass noch 1—1,5 ccm des offenen Schenkels leer sind. Nunmehr entnehme man dem Menschen mittels einer Kanüle das Blut aus der Ellenbogenvene und fülle sofort die Elektrode mit dem Blute auf (d. h. mit 1 bis 1,5 ccm Blut), verschliesse sie sofort mit dem Glasstopfen und nun kippe man die Elektrode hin und her, so dass die Wasserstoffblase das ganze Gefäss mindestens 100 mal durchstreicht. Dann ist die Elektrode für die Messung vorbereitet. Jetzt wird der Glasstopfen herausgenommen und mit Hilfe eines Gummischlauches, der durch eine Glasolive in das offene Ende des U-Rohres gesteckt wird und mit einem doppelt gelegten Baumwollfaden eingefädelt ist, die zu messende Flüssigkeit mit der Wanne mit gesättigter KCl-Lösung verbunden, die ihrerseits mit der ableitenden Elektrode in Verbindung steht. Der ganze Versuch wurde stets doppelt angesetzt. (In meinen Versuchen sind nur solche Zahlen verwendet worden, die eine Uebereinstimmung der Doppelmessungen bis zu einer Differenz von allerhöchstens 3 Millivolt ergeben haben, was fast immer der Fall war.) Der sofort abgelesene Wert entspricht, wenn die Schüttelung genügend war, fast sofort dem definitiven und ändert sich selbst in 24 Stunden meist kaum, selten mehr als 2 Millivolt." Die Berechnung der H-Ionenkonzentration ergibt sich aus der Nernstschen Gleichung:

$$\pi' = 0{,}0001983\,T\,.\,\log \frac{C_{H_1}}{C_{H_2}}$$

T = absolute Temperatur, C_{H_1} = die Konzentration der H-Ionen in der Säurelösung, C_{H_2} = die Konzentration der H-Ionen in der Blutflüssigkeit. Hieraus ergibt sich die gesuchte H-Ionenkonzentration zu:

1) Rolly, l. c.

2) Naunyn, Der Diabetes mellitus. 1906. 2. Aufl. S. 219.



$$\log C_{H_1} = -\frac{\pi'}{0{,}0001983\,T} + \log C_{H_2}.$$

Die H-Ionenkonzentration der Säurelösung ist bekannt, oder kann durch den Dissoziationsgrad berechnet werden. Aus der H-Ionenkonzentration lässt sich nun die OH-Konzentration berechnen, da das Produkt beider, die Dissoziationskonstante des Wassers, bekannt ist: $0{,}69 . 10^{-14}$ bei Zimmertemperatur, d. h. bei etwa 18^0 gerechnet.

Ich möchte nun zu den Experimenten selbst übergehen.

Sämtliche Messungen wurden bei Zimmertemperatur von etwa 17^0 ausgeführt. Als ableitende Elektrode wurde überall die von L. Michaelis und Davidoff[1]) eingeführte „gesättigte Kalomelelektrode" benutzt, welche sich durch dauernde Haltbarkeit, gute Reproduzierbarkeit und vor allem durch einen geringen Temperaturkoeffizienten auszeichnet. Ihr Potentialunterschied gegen die Normalwasserstoffelektrode betrug 251,0 Millivolt.

Die folgenden mitgeteilten Versuche beziehen sich einmal auf Kaninchen, bei denen in normalem Zustand sowohl, wie im experimentellen Koma, hervorgerufen durch stomachale bzw. intravenöse Einverleibung von buttersaurem Natrium. Ausserdem wurden Tiere untersucht, denen zu anderen Zwecken der Pankreasgang unterbunden worden war. Ebenso wurden Hunde in normalem Zustand sowohl wie bei und nach der Narkose infolge von Morphium oder Aether untersucht.

Was die Patienten anlangt, so habe ich normale Menschen und in grösserer Zahl Diabetiker, Gichtkranke, Basedowkranke usw. untersucht. Unter den Diabetikern fanden sich fünf, die ausserordentlich grosse Mengen von Azetessigsäure und Azeton ausschieden und die vor dem Koma standen. Ausser einer Reihe präkomatöser Symptome, wie ausserordentlich vertiefte, zum Teil auch verlangsamte Atmung, Herabsetzung des Blutdruckes, Weichheit der Augäpfel, Mattigkeit, leichte Benommenheit, die zeitweise vorhanden waren, zeigte das Blut mehr oder minder hohe Grade von Lipämie. Nur ein Fall von diesen, der unmittelbar vor dem Exitus stand, zeigt abnorm hohe H-Konzentration.

Zusammenfassung.

Wenn wir nun die angeführten Tierversuche einer Kritik unterwerfen, so sehen wir, dass wir einmal imstande sind experimentell ein Koma hervorzurufen, ohne dass dabei irgendwelche Veränderung der Blutreaktion im Sinne der Vermehrung der H-Ionen nachweisbar wäre. Weiter sehen wir, dass die Narkose nicht ohne Einfluss auf die Blutreaktion bleibt. Wie aus dem Versuch 8 zu sehen ist, ist der H-Ionengehalt des Blutes während der Narkose merklich erhöht, während schon 2 Stunden nach Aufhören der Narkose derselbe sich allmählich dem Normalwert zu nähern beginnt. Es scheinen demnach während der tiefen Narkose die Regulierungsvorrichtungen der Alkaleszenz, hauptsächlich die Reizbarkeit des Atemzentrums bei CO_2-Ueberladung, herabgesetzt zu sein. Ueber

1) Michaelis und Davidoff, l. c.



Tabelle der Untersuchungen.

In den Tabellen bedeutet: EMK = elektromotorische Kraft; C_H = Wasserstoffionen; C_{OH} = Hydroxylionen.
a, b bedeuten parallele Doppelmessungen an zwei Blutproben.

A. Tierversuche.

Nr.	Versuch	Doppel-messungen	EMK	C_H	C_{OH} für 18°	Bemerkungen
1	Kaninchen, normal	a	687	$0{,}275 \cdot 10^{-7}$	$2{,}72 \cdot 10^{-7}$	Blut aus der Ohrvene entnommen.
		b	687	$0{,}275 \cdot 10^{-7}$	$2{,}72 \cdot 10^{-7}$	
	Kaninchen, experimentelles Koma	a	686	$0{,}288 \cdot 10^{-7}$	$2{,}50 \cdot 10^{-7}$	Demselben Tier 13 ccm einer 40proz. buttersauren Natron-
		b	686	$0{,}288 \cdot 10^{-7}$	$2{,}50 \cdot 10^{-7}$	lösung per os eingeführt. Koma.
2	Kaninchen, normal	a	684	$0{,}309 \cdot 10^{-7}$	$2{,}33 \cdot 10^{-7}$	Blut aus der Ohrvene entnommen.
		b	685	$0{,}302 \cdot 10^{-7}$	$2{,}38 \cdot 10^{-7}$	
	Kaninchen, experimentelles Koma	a	685	$0{,}302 \cdot 10^{-7}$	$2{,}38 \cdot 10^{-7}$	Demselben Tier 13 ccm einer 40proz. buttersauren Natron-
		b	688	$0{,}266 \cdot 10^{-7}$	$2{,}71 \cdot 10^{-7}$	lösung per os eingeführt. Koma.
	Kaninchen, experimentelles Koma,	a	689	$0{,}257 \cdot 10^{-7}$	$2{,}80 \cdot 10^{-7}$	Nachher demselben Tier 7,5 ccm einer 5proz Sodalösung
	Natriumbikarbonat	b	690	$0{,}245 \cdot 10^{-7}$	$2{,}94 \cdot 10^{-7}$	intravenös injiziert (1/2 Stunde später Blutentnahme).
3	Kaninchen, Pankreasgangunterbindung	a	678	$0{,}398 \cdot 10^{-7}$	$1{,}81 \cdot 10^{-7}$	Am 4. Tage nach der Operation; — vorher schon 8—10 ccm
		b	678	$0{,}398 \cdot 10^{-7}$	$1{,}81 \cdot 10^{-7}$	Blut zwecks anderer Untersuchungen entnommen.
4	do.	a	688	$0{,}266 \cdot 10^{-7}$	$2{,}71 \cdot 10^{-7}$	Am 4. Tage nach der Operation Blut entnommen.
		b	688	$0{,}266 \cdot 10^{-7}$	$2{,}71 \cdot 10^{-7}$	
5	Kaninchen, normal	a	686	$0{,}288 \cdot 10^{-7}$	$2{,}50 \cdot 10^{-7}$	3 Tage vor der Operation.
		b	684	$0{,}309 \cdot 10^{-7}$	$2{,}33 \cdot 10^{-7}$	
	Kaninchen, normal, Pankreasgang-	a	684	$0{,}309 \cdot 10^{-7}$	$2{,}33 \cdot 10^{-7}$	2 Tage nach der Operation.
	unterbindung	b	682	$0{,}339 \cdot 10^{-7}$	$2{,}12 \cdot 10^{-7}$	
6	Kaninchen, normal	a	691	$0{,}234 \cdot 10^{-7}$	$3{,}08 \cdot 10^{-7}$	3 Tage vor der Operation.
		b	688	$0{,}266 \cdot 10^{-7}$	$2{,}71 \cdot 10^{-7}$	
	Kaninchen, normal, Pankreasgang-	a	689	$0{,}257 \cdot 10^{-7}$	$2{,}80 \cdot 10^{-7}$	2 Tage nach der Operation.
	unterbindung	b	686	$0{,}288 \cdot 10^{-7}$	$2{,}50 \cdot 10^{-7}$	
7	Hund, normal	a	687	$0{,}275 \cdot 10^{-7}$	$2{,}72 \cdot 10^{-7}$	Blut im nüchternen Zustande entnommen.
		b	686	$0{,}288 \cdot 10^{-7}$	$2{,}50 \cdot 10^{-7}$	
	Hund, Morphiumrausch	a	683	$0{,}320 \cdot 10^{-7}$	$2{,}25 \cdot 10^{-7}$	3 ccm einer 4proz. Morphiumlösung subkutan. 1/2 Stunde
		b	682	$0{,}339 \cdot 10^{-7}$	$2{,}12 \cdot 10^{-7}$	später Blutentnahme.
8	Hund, normal	a	687	$0{,}275 \cdot 10^{-7}$	$2{,}32 \cdot 10^{-7}$	Blut im nüchternen Zustande entnommen.
		b	689	$0{,}257 \cdot 10^{-7}$	$2{,}80 \cdot 10^{-7}$	
	Hund, Morphiumrausch	a	684	$0{,}309 \cdot 10^{-7}$	$2{,}33 \cdot 10^{-7}$	3 ccm einer 4proz. Morphiumlösung subkutan. 1/2 Stunde
		b	684	$0{,}309 \cdot 10^{-7}$	$2{,}33 \cdot 10^{-7}$	später Blutentnahme.
	Hund, tiefe Narkose	a	672	$0{,}50 \cdot 10^{-7}$	$1{,}45 \cdot 10^{-7}$	3 Tage später 5 ccm einer 2proz. Morphiumlösung + Atropin,
		b	669	$0{,}56 \cdot 10^{-7}$	$1{,}29 \cdot 10^{-7}$	dann Aethernarkose.
	2 Stunden nach der Narkose	a	676	$0{,}427 \cdot 10^{-7}$	$1{,}69 \cdot 10^{-7}$	
		b	676	$0{,}427 \cdot 10^{-7}$	$1{,}69 \cdot 10^{-7}$	
9	Hund, Pankreasexstirpation	a	654	$1{,}02 \cdot 10^{-7}$	$0{,}71 \cdot 10^{-7}$	12 Tage nach der Operation. Blut während der tiefen
		b	657	$0{,}92 \cdot 10^{-7}$	$0{,}78 \cdot 10^{-7}$	Morphium-Atropin-Aethernarkose entnommen.
	Hund, Pankreasexstirpation, Natrium-	a	677	$0{,}417 \cdot 10^{-7}$	$1{,}70 \cdot 10^{-7}$	2 Stunden nach der Narkose. 3/4 Stunden nach einer intravenösen
	bikarbonat	b	678	$0{,}398 \cdot 10^{-7}$	$1{,}80 \cdot 10^{-7}$	Injektion einer 5proz. Natronbikarbonatlösung Blutentnahme.



B. Untersuchungen an Patienten.

Fall	Name und Alter	Krankheit	Doppelmessungen	EMK	C_H	C_{OH}	Bemerkungen
1	Kühn., 28 Jahre	Präkomatöser Diabetes	a	684	$0{,}309 \cdot 10^{-7}$	$2{,}33 \cdot 10^{-7}$	Das Blut stark lipämisch. Blutdruck 98. Azetessigsäure +++.
			b	685	$0{,}302 \cdot 10^{-7}$	$2{,}38 \cdot 10^{-7}$	
2	Gut., 17 Jahre	do.	a	684	$0{,}309 \cdot 10^{-7}$	$2{,}33 \cdot 10^{-7}$	Azetessigsäure +++.
			b	684	$0{,}309 \cdot 10^{-7}$	$2{,}33 \cdot 10^{-7}$	
3	Asb., 47 Jahre	Leichter Diabetes	a	690	$0{,}245 \cdot 10^{-7}$	$2{,}94 \cdot 10^{-7}$	Blutdruck normal. Azetessigsäure 0.
			b	691	$0{,}234 \cdot 10^{-7}$	$3{,}09 \cdot 10^{-7}$	
4	Ras., 52 Jahre	Diabetes, Akromegalie	a	695	$0{,}269 \cdot 10^{-7}$	$2{,}67 \cdot 10^{-7}$	do.
			b	695	$0{,}269 \cdot 10^{-7}$	$2{,}67 \cdot 10^{-7}$	
5	P., 56 Jahre	Präkomatöser Diabetes	a	688	$0{,}266 \cdot 10^{-7}$	$2{,}71 \cdot 10^{-7}$	Blutdruck 98. Azetessigsäure +++.
			b	689	$0{,}257 \cdot 10^{-7}$	$2{,}80 \cdot 10^{-7}$	
6	Haup.	do.	a	685	$0{,}302 \cdot 10^{-7}$	$2{,}38 \cdot 10^{-7}$	Azetessigsäure +++. Blutdruck 150, im leichten Koma 100.
			b	685	$0{,}302 \cdot 10^{-7}$	$2{,}38 \cdot 10^{-7}$	
7	Steeh.	do.	a	682	$0{,}339 \cdot 10^{-7}$	$2{,}12 \cdot 10^{-7}$	Azetessigsäure +++. Blutdruck 80 - 85—100.
			b	683	$0{,}323 \cdot 10^{-7}$	$2{,}23 \cdot 10^{-7}$	
8	Pr., 47 Jahre	Leichter Diabetes	a	685	$0{,}302 \cdot 10^{-7}$	$2{,}38 \cdot 10^{-7}$	Azetessigsäure 0. Blutdruck normal.
			b	687	$0{,}257 \cdot 10^{-7}$	$2{,}72 \cdot 10^{-7}$	
9	—	Coma diabeticum	a	661	$0{,}78 \cdot 10^{-7}$	$0{,}88 \cdot 10^{-7}$	Unmittelbar vor dem Exitus.
			b	662	$0{,}75 \cdot 10^{-7}$	$0{,}90 \cdot 10^{-7}$	
10	Gr.	Normaler	a	685	$0{,}302 \cdot 10^{-7}$	$2{,}38 \cdot 10^{-7}$	Im nüchternen Zustande.
			b	684	$0{,}309 \cdot 10^{-7}$	$2{,}33 \cdot 10^{-7}$	
11	Sim.	do.	a	682	$0{,}339 \cdot 10^{-7}$	$2{,}12 \cdot 10^{-7}$	do.
			b	684	$0{,}309 \cdot 10^{-7}$	$2{,}33 \cdot 10^{-7}$	
12	Wr., 50 Jahre	Arthritis urica	a	687	$0{,}275 \cdot 10^{-7}$	$2{,}32 \cdot 10^{-7}$	
			b	688	$0{,}266 \cdot 10^{-7}$	$2{,}71 \cdot 10^{-7}$	
13	Heit.	do.	a	685	$0{,}302 \cdot 10^{-7}$	$2{,}38 \cdot 10^{-7}$	
			b	686	$0{,}288 \cdot 10^{-7}$	$2{,}55 \cdot 10^{-7}$	
14	Wi.	do.	a	676	$0{,}427 \cdot 10^{-7}$	$1{,}69 \cdot 10^{-7}$	
			b	676	$0{,}427 \cdot 10^{-7}$	$1{,}69 \cdot 10^{-7}$	
15	Sys.	do.	a	679	$0{,}380 \cdot 10^{-7}$	$1{,}89 \cdot 10^{-7}$	Einige Tage nach dem Anfalle.
			b	678	$0{,}398 \cdot 10^{-7}$	$1{,}81 \cdot 10^{-7}$	
15	Derselbe	do.	a	682	$0{,}339 \cdot 10^{-7}$	$2{,}02 \cdot 10^{-7}$	Nach Behandlung mit Atophan.
			b	682	$0{,}339 \cdot 10^{-7}$	$2{,}02 \cdot 10^{-7}$	
16	Wolt., 30 Jahre	Morbus Basedowii	a	687	$0{,}257 \cdot 10^{-7}$	$2{,}72 \cdot 10^{-7}$	Kachexie.
			b	689	$0{,}257 \cdot 10^{-7}$	$2{,}80 \cdot 10^{-7}$	
17	Rat.	do.	a	688	$0{,}266 \cdot 10^{-7}$	$2{,}71 \cdot 10^{-7}$	Die Erscheinungen sind wenig ausgesprochen.
			b	688	$0{,}266 \cdot 10^{-7}$	$2{,}71 \cdot 10^{-7}$	
18	Lam., 53 Jahre	Polyzythämie u. Milztumor	a	686	$0{,}288 \cdot 10^{-7}$	$2{,}50 \cdot 10^{-7}$	Erythrozyten 9—12 000 000.
			b	686	$0{,}288 \cdot 10^{-7}$	$2{,}50 \cdot 10^{-7}$	
19	Her., 57 Jahre	Struma maligna	a	688	$0{,}266 \cdot 10^{-7}$	$2{,}71 \cdot 10^{-7}$	Alle Basedowsymptome stark ausgesprochen.
			b	689	$0{,}257 \cdot 10^{-7}$	$2{,}80 \cdot 10^{-7}$	

diese Regulationsvorrichtungen können wir den Anschauungen von Hasselbalch folgen. Während unseres Stoffwechsels entsteht fortwährend Kohlensäure, infolgedessen ist eine andauernde Tendenz zur Säuerung des Blutes vorhanden. Nun hat unser Körper zwei Mechanismen, mit denen er diese Säure auszuscheiden vermag. Das sind einerseits die Lungen, die die Kohlensäure abgeben, und andrerseits die Nieren, die Phosphate ausscheiden. Je nach den Umständen kann also mehr oder weniger Kohlensäure ausgeschieden werden. Die Regulierung dieser Ausscheidung übernimmt das Atemzentrum. Es ist eine bekannte Tatsache, dass durch Ueberladung des Blutes mit Kohlensäure das Atemzentrum gereizt wird. Man nahm deshalb früher an, dass es eine spezifische Wirkung der Kohlensäure ist. Hasselbalch[1]) hat es aber so gedeutet, dass es eine Erhöhung der H-Ionenkonzentration ist, die das Atemzentrum zu erhöhter Lungenventilation reizt. Dieses ist gewissermassen reizlos im Ruhezustand, wenn es z. B. von einem Blute, dessen H-Ionenkonzentration $0,3 . 10^{-7}$, umspült ist: sobald es aber von einem Blute umgeben wird, dessen H-Ionenkonzentration etwas höher ist, z. B. $0,4 . 10^{-7}$, so wird das Atemzentrum gereizt, d. h. es beginnt zu reagieren, um durch erhöhte Lungenventilation und vermehrte Ausscheidung der CO_2 die erhöhte Säuerung des Blutes zu kompensieren. Wenn wir also diesem Standpunkte folgen, so ist es ohne weiteres klar, dass wenn die Kohlensäure produziert und nicht in gleichem Tempo ausgeschieden wird, auch die H-Ionenkonzentration höher wird. Wie es Hasselbalch mit seinen Morphiumversuchen bewiesen hat, und wie es auch meine Experimente zeigen, wird eben während der Narkose die Empfindlichkeit des Atemzentrums herabgesetzt, wodurch eine grössere Ueberladung des Blutes mit CO_2 und daher eine Alkaleszenzverminderung des Blutes ermöglicht wird. Von besonderem Interesse ist Versuch 9. Der in diesem Versuche angeführte Hund, dem das Pankreas exstirpiert wurde, zeigte eine so geringe Zahl von OH-Ionen, wie sie bei keiner sonstigen meiner angeführten Untersuchungen vorhanden war. Bemerkenswert ist dabei aber, dass das Tier nicht an einem Koma, sondern an einer Peritonitis zugrunde ging. Wenn wir dazu die Untersuchungen von Farkas und Scipiades[2]) vergleichen, so finden wir, dass dieselben bei 2 Gebärenden noch eine geringere Zahl von OH-Ionen gefunden haben als bei Koma. Es ergibt sich daraus, dass die Herabsetzung der OH-Ionen absolut nicht spezifisch für das Koma ist.

Was meine Untersuchungen am Menschen anlangt, so hatte ich die Gelegenheit, eine Reihe von verschiedenen Stadien des Diabetes zu untersuchen, fand dabei, dass manche Kranke sogar mit sehr starker Azidosis einen gleichen OH-Ionengehalt haben als ein normaler Mensch, obwohl sie seit Tagen bereits kein Natron erhielten (Haferkur). Umgekehrt

1) Hasselbalch, Biochem. Zeitschr. Bd. 46.

2) Farkas und Scipiades, l. c.



fand ich bei manchen Fällen von Arthritis urica eine so geringe Zahl von OH-Ionen, wie sie selbst nicht Diabetiker und präkomatöse Diabetiker haben. Bisher war nicht beobachtet worden, dass Gichtiker einen derartigen H-Ionengehalt bzw. eine Abnahme der Blutalkaleszenz aufweisen. Wenn wir also beim Coma diabeticum bisweilen eine Herabsetzung des OH-Ionengehaltes finden, so ist es nicht eine primäre Erscheinung, die das Koma hervorruft, sondern, infolge der Versagung der Regulierungsvorrichtungen, eher eine sekundäre Erscheinung, wie es auch während der Narkose und bei agonischen Zuständen der Fall ist. Es ist dabei aber zu bemerken, dass, wenn wir von einer Herabsetzung des OH-Ionengehaltes sprechen, stets nur eine relative gemeint ist, denn von einer sauren Reaktion des Blutes kann überhaupt nicht die Rede sein, wie es auch Straub[1]) neuerdings betont hat. Es ist also durch unsere Ergebnisse gezeigt worden, dass eine eigentliche Säurevergiftung, eine Azidosis im Sinne Naunyns und Stadelmanns nicht vorliegt. Dass sich im Körper des präkomatösen und komatösen Diabetikers ausserordentlich grosse Mengen der beiden Buttersäuren finden müssen, ist ja auch durch Magnus-Levys Untersuchungen gezeigt worden, sowie durch die starke Säureausscheidung im Urin und durch die Schwierigkeiten mittels Natronzufuhr den Urin alkalisch zu machen.

Meine Untersuchungen weisen aber klar nach, dass ein Ueberschuss von freien Säuren im Blute nicht vorhanden ist und dass also eine Vergiftung, wie sie etwa die Einverleibung von Salzsäure beim Kaninchen bewirkt, nicht vorliegen kann. Die im Koma vorhandenen zwei Buttersäuren sind demnach nicht als freie Säuren, sondern als Salze im Blut vorhanden und aus diesem Grunde kann auch von einer Ueberschwemmung des komatösen Organismus mit freien Säuren keine Rede sein.

Nachträgliche Bemerkung.

Der plötzliche Tod des Verfassers hat zur Folge gehabt, dass manche der hier aufgeworfenen Probleme noch nicht allseitig experimentell und klinisch abgeschlossen werden konnten. Die Messungen der H·-Konzentrationen sind unter meiner Kontrolle ausgeführt worden und dürften der Wahrheit innerhalb der zulässigen Fehlerquellen gut entsprechen. L. Michaelis.

---

1) Straub, Deutsches Archiv f. klin. Med. Dezember 1912.



II.

Aus der medizinischen Universitätsklinik Innsbruck.

Untersuchungen über Blutgerinnung mit besonderer Berücksichtigung des endemischen Kropfes.

Von

Dr. **Julius Bauer,** und Dr. **Marianne Bauer-Jokl.**
Assistenten der Klinik.

(Mit 1 Textfigur.)

Zahlreiche theoretisch und praktisch wichtige Feststellungen verdankt die Lehre von der Blutgerinnung den Untersuchungen der letzten Jahre und fast sämtliche Disziplinen der praktischen Medizin haben die Bestimmung der Gerinnungszeit des Blutes in ihr diagnostisches Bereich einbezogen. Wir erinnern nur an die weitgehende Aufklärung, welche das Krankheitsbild der Hämophilie durch das Studium der Blutgerinnung erfahren hat (Sahli, Morawitz und Lossen u. a.), wir erinnern an die Bedeutung, welche die Bestimmung der Blutgerinnungszeit für die Chirurgie gewonnen hat, seit Denk und Hellmann bei Individuen mit hartnäckigen postoperativen Nachblutungen eine verlängerte Gerinnungszeit des Blutes nachwiesen und die Wichtigkeit der Koagulationsbestimmung vor Operationen betonten.

Zu einem praktisch nicht minder wichtigen Ergebnis kamen Kottmann und Lidsky, welche bei Basedowkranken eine verzögerte Blutgerinnung und eine auffallende Schwäche der Koagulabildung, bei Cachexia strumipriva und in Fällen von mehr oder weniger ausgesprochenem Hypothyreoidismus eine beschleunigte und verstärkte Gerinnung fanden. Th. Kocher empfiehlt auf Grund dieser Befunde, die Bestimmung der Gerinnungszeit des Blutes zur Unterscheidung hyperthyreotischer und hypothyreotischer Kröpfe vorzunehmen.

Da sich bei den Tiroler endemischen Kröpfen hyper- und hypothyreotische Typen klinisch häufig nicht unterscheiden lassen, vielmehr hypothyreotische und thyreotoxische Symptome in bunter Mischung an ein und demselben Individuum beobachtet werden können, da sich auch aus dem morphologischen Blutbild und aus dessen Beeinflussbarkeit durch Thyreoidindarreichung kein Anhaltspunkt für eine derartige Unterscheidung ergibt (Bauer und Hinteregger), so gingen wir daran, an dem grossen Kropfmaterial der Innsbrucker Klinik Gerinnungsbestimmungen des Blutes auszuführen.



Wir bedienten uns der für klinische Zwecke recht geeigneten Methode von Fuld. Der Fuldsche Apparat[1]) besteht aus einem Metronom, an dessen Pendel ein U-förmig gebogenes Glasröhrchen befestigt ist. In das eine, etwas verbreiterte Ende des Röhrchens lässt man den zu untersuchenden, unter entsprechenden Kautelen aus der gereinigten Fingerbeere entnommenen Blutstropfen fallen, bringt ihn durch eine rasche rotierende Bewegung des Röhrchens in den horizontalen Abschnitt desselben und wirft nun am anderen Ende des Röhrchens ein kleines Bleikügelchen hinein. Bei den Bewegungen des Pendels rollt das Kügelchen so lange durch den Blutstropfen hindurch, bis die Gerinnung eingetreten ist. In diesem Moment steht das Kügelchen mitten im geronnenen Blutstropfen plötzlich still oder macht nur die geringen Erschütterungen des Blutkoagulums mit. Wir verwendeten stets den Sekundenrhythmus des Metronoms und führten die Untersuchungen bis auf einige wenige durchwegs bei der konstanten Zimmertemperatur von 21° C aus. Nach der Angabe von Fuld lassen sich die Untersuchungen auch in einem Wasserbad vornehmen, indem das U-Röhrchen mitten durch das konstant temperierte Wasser pendelt. Mit Rücksicht auf die Schwierigkeit der Konstanterhaltung der Wassertemperatur sowie mit Rücksicht auf die schwierigere Beobachtung des Bleikügelchens im Wasserbad verzichteten wir auf diese Vorrichtung und wählten die leicht regulierbare konstante Temperatur eines kleinen Laboratoriums. Es bedarf kaum der Erwähnung, dass die Glasröhrchen nach ihrer Verwendung sorgfältigst mit Wasser, Alkohol, Aether und Luft gereinigt werden müssen, will man nicht grobe Fehler in die Untersuchungen einschleichen lassen. Die Fehlerquellen, welche dieser Methode wie allen mit Kapillarblut arbeitenden Verfahren anhaften (vgl. Holmgren), lassen sich bei einiger Uebung auf ein Minimum reduzieren, zumal wenn man regelmässig mehrere Untersuchungen an einem Individuum anstellt. So findet man mit der Fuldschen Methode, ebenso wie dies auch schon Pratt beobachtet hatte, dass der zweite Tropfen aus einer Wunde rascher gerinnt als der erste, dass ein unter Druck aus der Wunde entleerter Tropfen rascher gerinnt als ein spontan vorquellender und dass schliesslich in der Regel ein grosser Tropfen länger zur Gerinnung braucht als ein kleiner. Selbstverständlich wurde daher auf alle diese Fehlerquellen Rücksicht genommen, mehrmalige Untersuchungen stets aus verschiedenen Fingerwunden angestellt und womöglich auch an verschiedenen Tagen untersucht. Wenn also auch die Fuldsche Methode ebensowenig wie die anderen Gerinnungsbestimmungsverfahren (vgl. Keller) absolute, ideal richtige Werte für die Gerinnungszeit angibt, so liefert sie doch in der Hand ein- und desselben Untersuchers bei grösseren Untersuchungsreihen völlig einwandfreie, klinisch verwertbare relative Vergleichswerte. Der

1) Zu beziehen durch E. Geissler u. Co., Berlin W. 30, Hohenstaufenstr. 51.

allgemeinen Verwendung des heute zweifellos exaktesten Verfahrens zur Bestimmung der Blutgerinnungszeit nach Kottmann steht leider der hohe Preis seines Apparates im Wege.

Zahlreiche Untersuchungen an Normalen lehrten, dass die Gerinnungszeit, mit unserem Apparat bestimmt, unter normalen Verhältnissen 2 bis 3 Minuten beträgt. Wahrscheinlich dürften diese Normalwerte je nach dem Apparat, vor allem je nach der Schwere und Grösse des verwendeten Bleikügelchens etwas variieren. Im folgenden seien nun die von uns untersuchten Fälle in einzelnen Gruppen besprochen.

1. Thyreotoxikosen.

1. Julie G., 27 Jahre, Morbus Basedowii seit $1^1/_2$ Jahren, nach starker Aufregung. Struma ++, ziemlich konsistent, parenchymatös, einzelne derbere Knoten abgrenzbar. Seitlich beiderseits Schwirren. Kleine Drüsen submaxillar und supraklavikular. Thymusdämpfung. Rechte Tonsille leicht vergrössert. Leichte Protrusio bulbi, zeitweise auffallend weite Lidspalten. Graefe +, Möbius —. Nystagmus besonders nach rechts und hinauf, feinschlägig. Kocher zeitweise +, bei Konvergenz Kontraktionen des Tarsalis superior. Feinschlägiger Tremor, Tachykardie (128). CR (Cornealreflexe) stark herabgesetzt, RR (Rachenreflexe) leicht herabgesetzt. Perimammilläre Hypästhesie. BR (Bauchdeckenreflexe) links kaum auslösbar. SR (Sehnenreflexe) sehr lebhaft, PlR (Plantarreflexe) sehr gering. Chvostek III +. Aschner +. Löwi +.

Cor: Spitzenstoss verbreitert, in Medioklavikularlinie, V. I.-R. Grenzen: IV. Rippe, Mitte Sternum, Spitzenstoss. Systolisches Geräusch über allen Ostien, weitaus am lautesten über der Pulmonalis, im Exspirium deutlich akzentuierter II. Pulmonalton. Pulsation am Hals. Periphere Arterien eng. Puls 128, celer, leicht dikrot. Mässige respiratorische Irregularität.

Blutbefund: 5700000 Erythrozyten, 90 Hämoglobin (Fleischl), 13200 Leukozyten, und zwar 52,7 pCt. Polynukleäre, 31,4 pCt. kleine Lymphozyten, 14,1 pCt. grosse Lymphozyten, Mononukleäre und Uebergangsformen, 1,7 pCt. Eosinophile, 0,1 pCt. Mastzellen. — Blutgerinnung: 2 Min. 45 Sek. bis 3 Min. 30 Sek.[1])

2. Anna K., 34 Jahre, Thyreotoxikose. Struma seit 4 Monaten, ziemlich konsistent, kleiner Adenomknoten im linken Lappen. Leichte Protrusio der Bulbi. CR und RR herabgesetzt. Tremor an den Händen. PR gesteigert, BR fehlt. Aschner +.

Cor: Spitzenstoss im V. I.-R., etwas verbreitert und hebend. Systolisches Geräusch über allen Ostien. Subclaviae palpabel, besonders rechts, Pulsation am Hals. Puls 96. Leberrand ein Querfinger unter dem Rippenbogen, scharf. Leberkonsistenz vermehrt, Oberfläche glatt. Milzdämpfung an der IX. Rippe beginnend, unterer Pol einen Querfinger unterhalb des Rippenbogens palpabel, Konsistenz vermehrt. Rechte Niere palpabel, beweglich. Starke Pulsation der Bauchaorta. Von 40 g Galaktose werden in 3 Stunden 3,23 g ausgeschieden.

Blutbefund: 5480000 Erythrozyten, 80 Hämoglobin (Fleischl), 6620 Leukozyten, und zwar 69,2 pCt. Polynukleäre, 16,2 pCt. kleine Lymphozyten, 12,1 pCt. grosse Lymphozyten, Mononukleäre und Uebergangsformen, 2,1 pCt. Eosinophile, 0,4 pCt. Mastzellen. — Blutgerinnung: 3 Min. 30 Sek. bis 5 Min.

---

1) Die beiden Zahlen bedeuten die Grenzwerte, welche bei mehreren Untersuchungen festgestellt wurden.



3. Alfons G., 30 Jahre, zweimal operierter Morbus Basedowii. Struma, Thymusdämpfung, einseitiger Exophthalmus, Graefe, Möbius, Kocher, Dalrymple. Tremor. Erethisches Kropfherz.

Blutbefund: 4680000 Erythrozyten, 6000 Leukozyten, und zwar 57 pCt. Polynukleäre, 27,6 pCt. kleine Lymphozyten, 12,3 pCt. grosse Lymphozyten, Mononukleäre und Uebergangsformen, 2,9 pCt. Eosinophile, 0,2 pCt. Mastzellen. — Blutgerinnung: 3 Min. 30 Sek. bis 4 Min.

4. Sophie W., 17 Jahre, Morbus Basedowii. Typische Basedowsymptome seit 18 Monaten, Menses zeitweise aussetzend. — Blutgerinnung: 6 Min.

5. Katharina Z., 40 Jahre, Morbus Basedowii. Seit 2 Monaten krank, Exophthalmus, Graefe, Möbius, Dalrymple, Tachykardie (102), Palpitationen, Tremor, Schweisse, Diarrhöen. Schilddrüse kaum vergrössert. — Blutgerinnung: 2 Min. 30 Sek. bis 3 Min. 30 Sek.

6. Karoline P., 47 Jahre, Thyreotoxikose, Mitralinsuffizienz. Leichte Protrusio bulbi. Graefe, Dalrymple, Nystagmus. Tremor. Abmagerung. — Blutgerinnung: 4 Min. bis 4 Min. 30 Sek.

7. Heinrich B., 19 Jahre, Thyreotoxikose. Struma vasculosa mit Schwirren und Gefässgeräuschen. Tachykardie. Exophthalmus. — Blutgerinnung: 2 Min. bis 2 Min. 30 Sek.

Unter diesen Fällen von mehr oder minder intensiver Thyreotoxikose zeigten 4 (Fälle 2, 3, 4, 6) eine ausgesprochene Verzögerung der Blutgerinnung, 2 (Fälle 1 u. 5) bewegten sich an der oberen Grenze der Normalwerte, zeigten gelegentlich auch eine leichte Verzögerung der Gerinnung, 1 Fall (7) bot normale Verhältnisse dar. Diese Befunde entsprechen somit vollkommen den Feststellungen Kottmanns, denn auch dieser Autor fand unter seinen 37 Basedowfällen nur bei 29 = 78,3 pCt. verzögerte Gerinnung, bei 2 Fällen = 5,4 pCt. war die Gerinnungszeit normal, bei 6 Fällen = 16,2 pCt. war sie sogar beschleunigt.

2. Hypothyreosen.

1. Barbara H., 25 Jahre, unbehandelter Kretin. Grösse 134 cm, leicht unbeholfener Gang. Nase stark gesattelt und breit. Bulbi weit voneinander, Epikanthus. Brauen, besonders im äusseren Drittel, sehr spärlich. Haarwuchs spärlich, Crines axillares fehlend, ad pubem minimal. Ausgesprochenes Myxödem an der Stirn, an Wangen und Nackengegend. Die Haut lässt sich auch am Bauch, an den Extremitäten, weniger gut am Thorax in weiten Falten abheben, ist ganz trocken und schuppend. Stirne gerunzelt, an Wangen, Nase und Oberlippe Lupusknötchen. Schilddrüse im Mittel- und rechten Seitenlappen leicht vergrössert, einzelne weich elastische Knollen enthaltend. Ausgesprochene Thymusdämpfung und zahlreiche bis haselnussgrosse Drüsen am Hals und submaxillar. Menses seit dem 20. Jahre, regelmässig, 4—5 Tage lang. Mammae entsprechend. Zähne stehen in weiten Abständen voneinander, Gebiss sonst gut erhalten. Zunge nicht vergrössert, ebenso Tonsillen. Abdomen über das Niveau des Thorax vorgewölbt. Diastase der Recti. Offener Nabelring. Parenchymatöse Organe nicht palpabel, perkutorisch nicht vergrössert.

Cor: Spitzenstoss in Medioklavikularlinie, nicht verstärkt. Grenzen normal, kurzes systolisches Geräusch über der Pulmonalis und im III. I.-R. links vom Sternum deutlich hörbar, II. Töne beide laut. Puls 80, klein, leicht unterdrückbar. Ueber der Lunge Befund einer diffusen Bronchitis. Intelligenz herabgesetzt, ausgesprochene Schwerhörigkeit (Flüstersprache wird nur unmittelbar am Ohr, mittellautes Sprechen nur innerhalb 1 m Distanz gehört). Kein Chvostek, keine Augensymptome. Sehr leb-



hafte PR und übrige SR, ebenso BR. PlR —, Babinski —, starker Tensor fasciae latae-Reflex. Maximale Plattfüsse. Ueberstreckbarkeit der Metakarpophalangealgelenke. Nägel kurz, ohne Besonderheiten.

Blutbefund: 4000000 Erythrozyten, 70 pCt. Hämoglobin (Fleischl), 11000 Leukozyten, und zwar 72,6 pCt. Polynukleäre, 14,3 pCt. kleine Lymphozyten, 6,5 pCt. grosse Lymphozyten, Mononukleäre und Uebergangsformen, 4,4 pCt. Eosinophile, 2,2 pCt. Mastzellen. — Blutgerinnung: 5 bis 6 Min.

2. Anna D., 16 Jahre, Kretin (unbehandelt). Grösse 128 cm, Sattelnase, Myxödem an den Lidern und Wangen. Epikanthus. Dicke Unterlippe und Zunge. Diastase der Recti, vorgetriebenes Abdomen. Spärliche Crines ad pubem, noch spärlicher in axilla. Mammae entsprechend. Haut ganz trocken, nur in axilla feucht. Struma ++, weich elastisch, rechts grösser, Jugulum nicht erreichend. Thymus nicht sicher nachweisbar. Sprache verwaschen, leise, unter krampfartiger Respiration. Beträchtlicher Intelligenzdefekt. Soll angeblich schon menstruieren, weiss aber nicht, wie oft und seit wann.

Cor: Grenzen normal, Spitzenstoss gleichfalls. Kurzes systolisches Geräusch über der Pulmonalis, sehr stark akzentuierter, klappender, gespaltener Pulmonalton. Puls 64. Milz nicht palpabel. Sehr rauhes Atmen über der ganzen Lunge. Auffallend kurze Nägel. Nystagmus. SR normal, BR lebhaft, CR prompt, RR vorhanden.

Blutbefund: 4400000 Erythrozyten, 70 pCt. Hämoglobin (Fleischl), 7400 Leukozyten, und zwar 69,5 pCt. Polynukleäre, 8,5 pCt. kleine Lymphozyten, 20,5 pCt. grosse Lymphozyten, Mononukleäre und besonders Uebergangsformen, 1,5 pCt. Eosinophile. — Blutgerinnung: 6—7 Min.

10 Tage nach der Strumektomie und Thymusresektion (Prof. v. Haberer): Blutbefund: 8100 Leukozyten, und zwar 58,2 pCt. Polynukleäre, 34 pCt. kleine Lymphozyten, 6,8 pCt. grosse Lymphozyten, Mononukleäre und Uebergangsformen, 0,5 pCt. Eosinophile, 0,5 pCt. Mastzellen. — Blutgerinnung: 4—5 Min.

3. Lina H., 32 Jahre, Kretinoid, Lues, Anämie. Struma ++, knotig, besonders den Mittel- und rechten Seitenlappen betreffend. Anämische Hautfarbe. Leichtes Myxödem der Haut des Gesichts. Graefe links angedeutet. Nystagmus nach links. Weite Pupillen. SR gesteigert. Schwerhörigkeit. Intelligenz sehr herabgesetzt. Vergrösserte Tonsillen. Zervikal-, Supraklavikular- und Inguinaldrüsen vergrössert. Wassermann ++.

Blutbefund: 5730 Leukozyten, und zwar 39 pCt. Polynukleäre, 50,3 pCt. kleine Lymphozyten, 7,1 pCt. grosse Lymphozyten, Mononukleäre und Uebergangsformen, 2,9 pCt. Eosinophile, 0,8 pCt. Mastzellen. — Blutgerinnung: 3 Min. 45 Sek. bis 4 Min. 25 Sek.

4. Marie S., 26 Jahre, Kretinoid. Struma +++, hauptsächlich Mittellappen vergrössert, weich elastisch. Keine Crines in axilla. Erste Menses mit 19 Jahren.

Cor: Leichte Verbreiterung nach links. Systolisches Geräusch über der Pulmonalis, akzentuierter klappender II. Pulmonalton. Intelligenz sehr herabgesetzt. Starke Schwerhörigkeit. Blutgerinnung: 3—4 Min.

5. Josef F., 11 Jahre, Kretinoid. Struma +, Thymus ++, vollkommen hypoplastisches Genitale. Intelligenz defekt. Blutgerinnung: 7 bis 9 Min.

6. Marie Pf., 40 Jahre, Kretinoid. Nase mässig gesattelt, Haut des Gesichts runzlig, gewulstet, beträchtlicher Intelligenzdefekt. Sprache verwaschen. Zeitweise depressive Attacken. Schilddrüse nur im Bereich des rechten Seitenlappens undeutlich erkennbar.

Blutbefund: 6560000 Erythrozyten, 60 pCt. Hämoglobin (Fleischl), 7650 Leukozyten, und zwar 68,5 pCt. Polynukleäre, 24,2 pCt. kleine Lymphozyten, 4,4 pCt. grosse Lymphozyten, Mononukleäre und Uebergangsformen, 2,2 pCt. Eosinophile, 0,7 pCt. Mastzellen. — Blutgerinnung vor Thyreoidinbehandlung (12. 11. 1912): 3—4 Min.



Vom 13.—21. 11. täglich 2 Thyreoidintabletten (Burroughs, Welcome & Co.). Blutgerinnung (22. 11.): 5 Min.

7. Anna H., 25 Jahre, Kretinoid. Struma ++, derb, besonders Mittellappen vergrössert. Myxödem im Gesicht deutlich, namentlich an den Augenlidern und Wangen. Intelligenz wenig gestört. Braune Pigmentflecke im Gesicht, symmetrisch an der Stirn, Nasenrücken, Oberlippe. Rheumatoide Schmerzen. — Blutgerinnung (29. 10. 1912): 4—5 Min.

Vom 29. 10.—30. 11. täglich 2 Thyreoidintabletten. Blutgerinnung (30. 11.): 3 Min. 30 Sek. bis 4 Min.

8. Marie D., 56 Jahre, Myxoedema adultorum, nach Thyreoidinbehandlung. — Blutgerinnung: 3 Min. 10 Sek.

Von diesen 8 Fällen mit mehr oder minder stark ausgeprägten Ausfallserscheinungen seitens der Schilddrüsenfunktion zeigten sämtliche eine Verzögerung der Gerinnungszeit des Blutes. Im allgemeinen ist diese Verzögerung beträchtlicher als wir sie in den Fällen von Thyreotoxikose gefunden haben. Speziell die beiden Fälle von ausgesprochenem Kretinismus (Fälle 1 und 2) zeigten auffallend hohe Werte für die Gerinnungszeit (5—7 Min.). Wir können somit die Befunde Kottmanns und Lidskys in diesem Punkte nicht bestätigen. Die Bestimmung der Gerinnungszeit des Blutes vermag durchaus nicht zwischen Hyper- und Hypothyreose zu entscheiden. Mit unseren Ergebnissen steht hingegen eine Angabe von H. Weiss in vollem Einklang, der gelegentlich seiner mit der Wrightschen Methode ausgeführten Untersuchungen auch 2 Fälle von Kretinismus bzw. Thyreoaplasie zur Verfügung hatte und bei beiden eine verzögerte Blutgerinnung feststellte.

Von Interesse ist das Verhalten der Gerinnbarkeit des Blutes nach der Strumektomie und Thymusresektion im Falle 2. Die Gerinnungszeit war deutlich kürzer als vor der Operation (4—5 Min. gegenüber 6 bis 7 Min.), trotzdem aber noch immer ausgesprochen verzögert. Auch der morphologische Blutbefund ist in diesem Falle bemerkenswert, insofern, als 10 Tage nach der Operation die Gesamtzahl der weissen Blutkörperchen annähernd gleich war wie vor der Operation, die Zahl der Polynukleären Neutrophilen sogar noch etwas abgenommen, die Zahl der einkernigen ungranulierten Zellen zugenommen hatte. Während vorher die grossen Lymphozyten, Mononukleären und besonders die Uebergangsformen einen auffallend hohen Prozentsatz ausmachten, waren diese nach dem operativen Eingriff stark gesunken, während die kleinen Lymphozyten beträchtlich angestiegen sind[1]).

Die Fälle 6 und 7 untersuchten wir vor und nach einer Thyreoidinbehandlung. Im ersteren war die Gerinnungszeit nach achttägiger Behandlung noch stärker verzögert, im zweiten Fall war sie nach 1 Monat langer Behandlung etwas weniger verzögert als vorher. Auf die Beein-

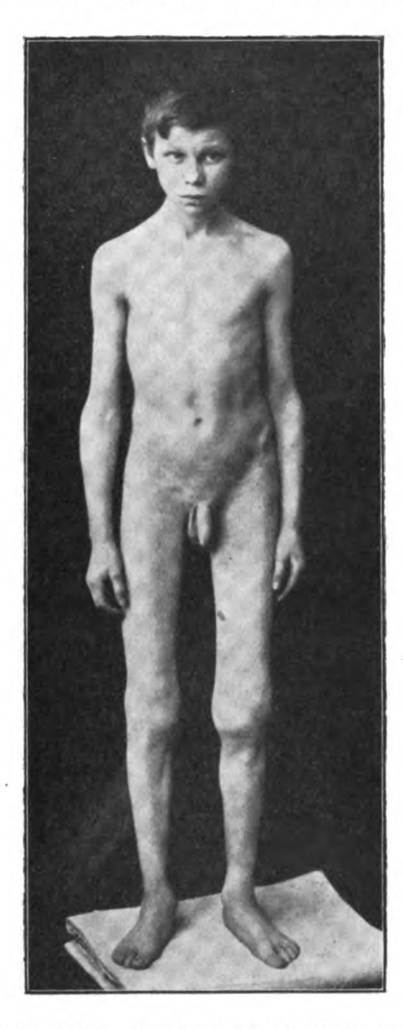
1) Für die gütige Ueberlassung dieses sowie mehrerer anderer Fälle zur hämatologischen Untersuchung sind wir Herrn Prof. Dr. v. Haberer, Vorstand der chirurgischen Klinik, zu grossem Danke verpflichtet.



flussung der Gerinnbarkeit durch Thyreoidin soll im übrigen noch ausführlicher zurückgekommen werden.

Dass tatsächlich Funktionsausfall bzw. -schwäche der Schilddrüse mit der mangelhaften Gerinnbarkeit des Blutes in engem Zusammenhang steht, scheint auch aus folgendem Fall von Hämophilie hervorzugehen.

9. Johann D., 17 Jahre, Hämophilie, Infantilismus hypothyreotischer Genese. Der Pat. wurde uns wegen ganz aussergewöhnlich intensiver und hart-



näckiger Nachblutung, die sich im Anschluss an eine Zahnextraktion eingestellt hatte, vom Assistenten der Zahnklinik, Kollegen Wilh. Bauer, liebenswürdigerweise zur Untersuchung überwiesen. Der Kranke, ein Handelsakademiker, gab an, er bekomme schon seit frühester Jugend bei der geringfügigsten Verletzung fast unstillbare Blutungen, sei es aus Wunden, aus dem Zahnfleisch oder aber in Form von ausgebreiteten subkutanen Hämatomen und Gelenkblutungen. Die Gelenke, namentlich Fuss- und Kniegelenke, sollen nach geringen traumatischen Erschütterungen oder aber nach länger dauernder Bewegung (Ausflüge, Spielen) häufig anschwellen und dabei mässig schmerzhaft sein. Derartige Gelenksschwellungen pflegen nach mehreren



Tagen, eventuell auch erst nach 10--14 Tagen zu verschwinden. Die objektive Untersuchung ergab auch die für Hämophilie charakteristischen, deformierenden Veränderungen der Knie- und Fussgelenke, leichtere Veränderungen auch in den Ellbogengelenken. Wie die umstehende Photographie zeigt, besteht beiderseits maximaler Plattfuss. Ausser einem 11 jährigen Bruder des Pat., der in ähnlicher Weise unter der Neigung zu schweren Blutungen zu leiden hat, soll kein Familienmitglied, auch in der Aszendenz, ähnliche Beschwerden gehabt haben.

Dagegen findet sich in seiner Familie vielfach Kropf, er stammt aus einer exquisiten Kropf-Kretinengegend in Vorarlberg. Der Pat. selbst hat eine leicht vergrösserte, knollige Schilddrüse. Ueberdies bietet er das typische Bild des Infantilismus dar. Er ist für sein Alter etwas zu klein (153 cm), grazil, schwächlich. Die Testikeln sind klein, Behaarung am Mons pubis und in axilla fehlt vollständig. Ejakulation bzw. Pollution hatte Pat. niemals. Die Epiphysenfugen der langen Röhrenknochen sind sämtlich unverknöchert. Die Stimme ist auffallend hoch. Eine deutliche Thymusdämpfung über dem Manubrium sterni liess sich nicht feststellen. Die Nasenwurzel ist mässig eingesunken, die Haut an der Stirn auffallend gerunzelt. Die Augenbrauen sind äusserst spärlich entwickelt. Die Intelligenz des Pat. ist nicht gestört, er gehört zu den besseren Schülern seiner Klasse. Auffällig ist lediglich sein kindisches Benehmen und seine kindlichen Interessen. Zeitweise besteht ein geringer feinschlägiger Tremor der gespreizten Finger. Am Herzen ist ein akzidentelles systolisches Geräusch über der Pulmonalis sowie ein akzentuierter, klappender und gespaltener II. Pulmonalton bemerkenswert. Der Puls ist labil, seine Frequenz 84. Der Harn ist ohne pathologischen Befund.

Die morphologische Blutuntersuchung ergab: 6240000 Erythrozyten, 80 pCt. Hämoglobin (Fleischl), 3500 Leukozyten, und zwar 58,8 pCt. Polynukleäre Neutrophile, 17 pCt. kleine Lymphozyten, 18 pCt. grosse Lymphozyten, Mononukleäre und Uebergangsformen, 6,1 pCt. Eosinophile, 0,1 pCt. Mastzellen.

Die Untersuchung der Blutgerinnung ergab, dass 14 Stunden nach der Blutentnahme noch keine Gerinnung eingetreten war, bzw. dass die Gerinnung noch nicht in dem Ausmasse eingetreten war, dass das Bleikügelchen des Fuldschen Apparates fixiert worden wäre. Eine genaue Bestimmung der Gerinnungszeit war mit dem Fuldschen Apparat der Verdunstung wegen nicht durchführbar, für unsere Zwecke aber auch völlig irrelevant.

Dass es sich im vorliegenden Falle um eine typische Hämophilie handelte, war auf Grund der Anamnese, der Gelenkveränderungen und vor allem auf Grund der enormen Störung der Gerinnungsfähigkeit ohne weiteres klar. Auch die Diagnose „thyreogener Infantilismus“ vom Typus Brissaud bedarf kaum einer näheren Begründung. Das deutliche Zurückbleiben in der Entwicklung bei bestehender Schilddrüsenveränderung, bei dem familiären Vorhandensein von kropfiger Degeneration, bei dem Bestehen einer eingesunkenen Nasenwurzel, einer auffallend schlaffen, gerunzelten Stirnhaut und mangelhafter Augenbrauenentwicklung (Hertoghe) rechtfertigt diese Diagnose zur Genüge. Solche Fälle von Kretinoidismus — es handelt sich ja um eine Abortivform des Kretinismus — mit besonders hervortretenden Zeichen der zurückgebliebenen Genitalentwicklung sind in der Endemiegegend nicht selten.

Dass die morphologische Blutuntersuchung nicht, wie etwa hätte



erwartet werden können, eine Anämie, sondern sogar eine Hyperglobulie von 6240000 Erythrozyten aufdeckte, entspricht vollständig den Befunden, wie sie von dem einen von uns gemeinsam mit Hinteregger häufig bei endemischem Kropf erhoben werden konnten und wie sie Guggenheimer als für Eunuchoide charakteristisch beschrieben hat. Damit stimmt auch die Leukopenie mit prozentueller Vermehrung der Monozyten und Eosinophilen sowie Verminderung der Polynukleären Neutrophilen vollkommen überein. Uebrigens sahen Weil, sowie Leclerc und Chalier auch bei familiärer Hämophilie Leukopenie und Mononukleose. Man könnte ja die prozentuelle Vermehrung der einkernigen Zellen geradezu als ein Persistieren infantiler Verhältnisse auffassen und darin nicht nur eine akzidentelle Begleiterscheinung, sondern vielmehr ein wesentliches Symptom des Infantilismus erblicken. Die morphologische Blutzusammensetzung stützt somit die Diagnose des thyreogenen Infantilismus.

Mit Rücksicht auf unsere damals zum grössten Teil schon erhobenen Befunde bei Kropfigen bzw. Hypothyreosen fassten wir die enorme Verzögerung der Blutgerinnung bei unserem Kranken als ein ins Extreme gesteigertes Symptom der Schilddrüsenfunktionsstörung auf, wie es in einem allerdings weitaus geringeren Ausmass regelmässig bei einer solchen anzutreffen ist, und versuchten bei dem Patienten eine Thyreoidinbehandlung.

Vom 3. 12. 1912 bis 10. 1. 1913 täglich eine Thyreoidintablette (Burroughs, Wellcome & Co.).

Am 14. 12. stürzte Pat. aus Unvorsichtigkeit auf den Arm und war, wie er angab, sehr erstaunt, als das sicher erwartete Hämatom ausblieb.

Am 15. 12. ergibt mehrmalige Untersuchung der Gerinnungszeit Werte zwischen 30 und 40 Min., während am 3. 12. die Gerinnung nach 14 Stunden noch nicht erfolgt war.

Am 20. 12. erfolgt Gerinnung nach 17—18 Min.

Vom 10. 1. 1913 an bekommt Pat. täglich 2 Tabletten.

Am 13. 1. erfolgt Gerinnung nach 12—14 Min.

Pat. ist 155 cm gross, ist also in nicht ganz $1^1/_2$ Monaten um 2 cm gewachsen. Er gibt an, dass die Blutungen aus dem Zahnfleisch, welche er durch Anpressen der Zunge gegen das Zahnfleisch provozieren kann und die früher viele Stunden, ja die ganze Nacht anhielten, nunmehr ganz geringfügig seien. Pat. konnte kürzlich einen dreistündigen Ausflug unternehmen, ohne wie früher gleich müde und „schwach in den Knien" zu werden oder gar eine Gelenkblutung zu bekommen.

Am 21. 1. kommt der Pat. mit der Klage über Blutandrang zum Kopf, starken Durst und Polyurie. Pat. bemerkt am Halskragen, dass der Halsumfang kleiner geworden ist. In der Tat lässt sich eine Verkleinerung der Struma konstatieren.

Die Gerinnung des Blutes erfolgt nach 24 Min.

Die Thyreoidinbehandlung wird unterbrochen.

Am 3. 2. Gerinnung nach 40 Min. Pat. bietet das Bild einer Kniegelenksblutung dar. Er will sich vor wenigen Tagen beim Aufspringen auf die Elektrische sein linkes Knie angestossen haben. Das linke Kniegelenk erscheint stark geschwollen, die Haut darüber nicht gerötet, mit leichten Venenektasien. Deutliche Fluktuation im Gelenk. Die Schwellung setzt sich besonders in den Recessus suprapatellaris fort. Die Be-

weglichkeit des Gelenks ist dabei kaum eingeschränkt, passive Bewegungen und Druck fast nicht schmerzhaft. Gehen, insbesondere Stiegensteigen, ist recht beschwerlich.

Vom 4. 2. an abermals täglich eine Thyreoidintablette.

Am 11. 2. erfolgt Gerinnung nach 20—25 Min. Leider entzog sich der Pat. aus äusseren Gründen einer weiteren Beobachtung.

Wir sahen somit unter dem Einfluss des Thyreoidins das Gerinnungsvermögen des Blutes schon in relativ sehr kurzer Zeit rapid und konstant zunehmen. Das Optimum der Gerinnungsfähigkeit, welches wir erreichten, 12—14 Minuten, ist allerdings noch immer als hochgradig pathologisch anzusehen. Gleichzeitig besserten sich die objektiven Erscheinungen der Hämophilie, die Neigung zu Blutungen wurde geringer. Als nunmehr eine offenbar zu hohe Dosis Thyreoidin gegeben wurde — der Pat. zeigte Intoxikationserscheinungen —, da nahm die Gerinnungsfähigkeit des Blutes wieder ab und nahm weiter ab, als die Behandlung jetzt gänzlich unterbrochen wurde. Sobald aber nach kaum 2 Wochen abermals kleine Dosen Thyreoidin gegeben wurden, ging die Gerinnungszeit wieder nicht unerheblich zurück, d. h. die Gerinnungsfähigkeit des Blutes besserte sich abermals. Diese doch mit grösster Wahrscheinlichkeit auf eine therapeutische Wirksamkeit der Schilddrüsenbehandlung zu beziehende günstige Beeinflussung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes scheint somit unsere ursprüngliche Auffassung des Krankheitsfalles als thyreogener Hämophilie zu bestätigen.

Aehnliche Beobachtungen wie die vorstehende sind im übrigen mehrfach auch von anderen Autoren gemacht worden. So berichtet W. J. Taylor über mehrere Fälle von Hämophilie, welche durch Schilddrüsenbehandlung wesentlich gebessert wurden und sich dann sogar einer Operation anstandslos unterziehen konnten. In einem Falle nahm die Gerinnungszeit unter der Thyreoidindarreichung von $11^1/_2$ Min. bis 2 Min. 6 Sek. ab. Gleich günstig wirkte die Schilddrüsentherapie in je einem Fall von Dejace und von Combemale und Gaudier; allerdings glaubt M. Labbé, dass es sich in diesen Fällen eher um Purpura als um Hämophilie gehandelt haben dürfte. Ueber einen glänzenden Erfolg der Schilddrüsenbehandlung in je einem Fall von echter Hämophilie berichten ferner Royds Jones und Fuller.

Es ist bekannt, dass Individuen mit Schilddrüseninsuffizienz im allgemeinen grosse Neigung zu Hämorrhagien aller Art wie Epistaxis, Zahnfleischblutungen, Purpura, Metrorrhagien und gelegentlich auch Hämaturien besitzen. Auch bei endemischem Kretinismus und bisweilen bei Kropfträgern sieht man, wie v. Kutschera zuerst beobachtete, nicht selten mehr minder zahlreiche punktförmige bis kleinerbsengrosse oberflächliche Petechien, die besonders am Hals aber auch an den Extremitäten und am Stamm lokalisiert sind. Hertoghe empfahl nun gegen eine derartige hämorrhagische Diathese bei Myxödem bzw. Hypothyreoidie Schilddrüsenzufuhr. Ueber Erfolge dieser Behandlung berichten Merklen



und Walther sowie Perlsee. Wir führen diese Beobachtungen aus der Literatur hier an, ohne selbstverständlich in derartigen Fällen von hämorrhagischer Diathese eine Analogie zu unserem Fall von echter Hämophilie erblicken zu wollen.

Was die Beeinflussbarkeit der Blutgerinnungszeit durch Tyreoideapräparate anlangt, so liegen hierüber, abgesehen von dem oben zitierten Befund Taylors, folgende Angaben vor. Carrière schliesst aus 6 eigenen Versuchen, dass das Thyreoidin die Gerinnungsfähigkeit nur sehr wenig beeinflusst, in 4 Fällen hatte es die Gerinnungszeit verkürzt, in 1 verlängert, in 1 blieb es ohne Einfluss. Kottmann und Lidsky sahen bei einem Kaninchen und einem Hund, die sie mit enormen Dosen von Schilddrüsensubstanz behandelten, eine starke Verzögerung der Gerinnung eintreten. Schloessmann fand, dass normales und hämophiles Blut unter Zusatz von Strumapresssaft wesentlich rascher gerinnt und dass eine Erhöhung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes bei Tieren nach Injektion des Presssaftes eintritt. Er empfiehlt sogar, Strumapresssaft als lokales Hämostyptikum bei Blutern und bei Normalen zu verwenden. Wir selbst sahen, wie schon oben erwähnt, abgesehen von dem Fall von Hämophilie, einmal eine leichte Verzögerung, ein anderes Mal eine leichte Beschleunigung der Gerinnung unter Thyreoidin auftreten. Auch in einem später zu besprechenden Falle (Fall 3 der Gruppe „Gewöhnliche“ Kröpfe) gerann das Blut nach Thyreoidin entschieden schneller.

Wenn wir somit aus diesen differenten Befunden ein Resümee zu ziehen versuchen, so ergibt sich, dass es eine allgemein giltige Regel für die Thyreoidinwirkung auf die Blutgerinnung nicht gibt, dass es insbesondere 1. auf die Quantität und Dauer der verabreichten Schilddrüsenpräparate und 2. auf die Konstitution der betreffenden Individuen ankommt. Anscheinend wirken sehr grosse Dosen Thyreoidin gerinnungshemmend; dafür scheint ausser den Kottmannschen Versuchen auch unsere Beobachtung an dem hämophilen Patienten zu sprechen. Jedenfalls aber kann man in gewissen Fällen mit Thyreoidinzufuhr eine Gerinnungsbeschleunigung hervorrufen. Ob es sich in allen derartigen Fällen wie in unserem um Funktionsstörungen der Schilddrüse handelt, das müssen spätere Untersuchungen entscheiden.

Die Art der therapeutischen Beeinflussung der Hämophilie durch Schilddrüsensubstanz unterscheidet sich ganz prinzipiell von den sonst bei dieser Krankheit verwendeten Massnahmen wie Injektion von Serum (Sahli) oder intravenöse Kochsalzinjektion, Anämisierung mit Eis, Adrenalin, Adstringentien (v. d. Velden) u. ä. Alle diese Prozeduren sowie auch Abbinden der Glieder beschleunigen die Gerinnungszeit der Hämophilen, wie v. d. Velden nachgewiesen hat, nur für eine ganz kurze Zeit, niemals für länger als mehrere Stunden. Demgegenüber scheint die durch Thyreoidin erreichbare Verbesserung der Gerinnungsfähigkeit weit länger, zum mindesten einige Tage anzuhalten. Vielleicht könnte



dieser Umstand zu Gunsten einer ätiologischen Wirksamkeit des Thyreoidins in gewissen Fällen von Hämophilie angeführt werden.

Im folgenden seien nun unsere Befunde an 30 sogenannten „gewöhnlichen“ Kröpfen zusammengestellt, d. h. an solchen Kröpfen, die nicht ohne weiteres das vollentwickelte Bild der Thyreotoxikose oder Hypothyreose darboten, sondern nur einzelne thyreotoxische oder Ausfallserscheinungen oder beides gleichzeitig aufwiesen.

3. „Gewöhnliche“ Kröpfe.

1. Marie L., 13 Jahre, Struma. Struma +++, derbelastisch, parenchymatös, mit Kompression der Trachea. Thymusdämpfung. Noch keine Menses, keine Crines. Auffallende Körperlänge (164 cm).

Cor: Nach rechts und links verbreitert. Systol. Geräusch am lautesten über der Pulmonalis, besonders im Exspirium. Akzentuierter II. Pulmonalton. Puls 96. Kein Herzklopfen.

Blutgerinnung vor der Operation (Strumektomie und Thymusresektion): 5 Min. bis 6 Min. 30 Sek.

Blutbefund zwei Wochen nach der Operation (Prof. Dr. von Haberer): 3800000 Erythrozyten, 65 pCt. Hämoglobin (Fleischl), 6400 Leukozyten und zwar 61,8 pCt. Polynukleäre, 10,4 pCt. kleine Lymphozyten, 25,2 pCt. grosse Lymphozyten, Mononukleäre und Uebergangsformen, 1,1 pCt. Eosinophile, 1,5 pCt. Mastzellen. — Blutgerinnung zwei Wochen nach der Operation: 4 Min. 10 Sek.

2. Flora Th., 14 Jahre, Struma. Auffallend gross (160 cm). Zahlreiche Epheliden. Struma +, Thymusdämpfung. Kleine Drüsen am Hals. Noch keine Menses. Spärliche Crines pubis, fehlende Crines axillares. Haarausfall. Nystagmus nach rechts. RR fehlt, sehr lebhafte BR und SR.

Cor: Typisches torpides Kropfherz, Spitzenstoss etwas verbreitert. Puls sehr labil 70—80.

Blutbefund vor der Operation: 4400000 Erythrozyten, 2500 Leukozyten und zwar 49,5 pCt. Polynukleäre, 27,4 pCt. kleine Lymphozyten, 17,2 pCt. grosse Lymphozyten, Mononukleäre und Uebergangsformen, 0,2 pCt. grosse pathologische Lymphoidzellen, 4,7 pCt. Eosinophile, 1 pCt. Mastzellen. — Blutgerinnung vor der Operation: 6 bis 7 Min.

Blutbefund 10 Tage nach der Operation (Strumektomie und Thymusresektion, Prof. Dr. v. Haberer): 5800000 Erythrozyten, 1200 Leukozyten und zwar 58,3 pCt. Polynukleäre, 18,2 pCt. kleine Lymphozyten, 21,3 pCt. grosse Lymphozyten, Mononukleäre und Uebergangsformen, 1,3 pCt. Eosinophile, 0,9 pCt. Mastzellen. — Blutgerinnung nach der Operation: 3 Min. 30 Sek. bis 4 Min.

3. Marie H., 63 Jahre, Struma. Arteriosklerose, starke Hypertension: 200 systolischer, 100 diastolischer Druck nach Riva-Rocci. Struma +, starkes Fettpolster, Haut stellenweise myxödemähnlich verdickt, namentlich im Gesicht und an den Oberarmen, trocken. Hartnäckige Kopfschmerzen und rheumatoide Beschwerden. Harnbefund normal. — Blutgerinnung: 7 bis 8 Min.

Nach 11tägiger Thyreoidinbehandlung (2 Tabletten täglich): Blutgerinnung: 4 bis 5 Min.

4. Anna R., 17 Jahre, Struma. Abgelaufene akute Alkoholvergiftung. Struma +, weich. Thymusdämpfung. Submaxillar- und Zervikaldrüsen tastbar. Starker Haarausfall seit ca. 4 Wochen.

Cor: Torpides Kropfherz. Puls 76. PlR, BR herabgesetzt, PR gesteigert. — Blutgerinnung: 4 bis 5 Min.



5. Marie D., 18 Jahre, Struma, Magenneurose. Struma ++, weichelastisch. Thymusdämpfung. Pupillen weit, Glanzaugen. Möbius +. Nystagmus besonders nach links. Neigung zu Schweissen. Torpides Kropfherz mit Anfällen von Angst und Herzklopfen. Puls 68. 1. Menses mit 12 Jahren, alle 14 Tage, stark. — Blutgerinnung: 4 bis 5 Min.

6. Notburga Pr., 20 Jahre, Struma. Chronische Arthritis auf tuberkulotoxischer Grundlage (Poncet). Struma +, weich elastisch, parenchymatös. Kleine Drüsen supraklavikular und submaxillar. Crines spärlich, namentlich in axilla. Möbius rechts. RR —, CR —. Torpides Kropfherz, Puls 76. — Blutgerinnung: 5 bis 6 Min.

7. Heinrich Kr., 21 Jahre, Struma. Pleuritis exsudativa. Struma ++, weich elastisch. Thymusdämpfung. Engere Lidspalte und Pupille rechts, Reaktion prompt. Nystagmus nach rechts. Weibliche Haargrenze. Torpides Kropfherz. Kein Herzklopfen. Auffallend verdickte Gefässe. Puls 70. — Blutgerinnung: 5 bis 6 Min.

8. Anna J., 64 Jahre, Struma. Myodegeneratio cordis. Arteriosklerose. Struma +++, derb, knollig, besonders rechter Seitenlappen vergrössert. — Blutgerinnung: 5 Min. bis 5 Min. 30 Sek.

9. Marie F., 34 Jahre, Struma. Taenia saginata. Struma +. Zervikal, supraklavikular und submaxillar Drüsen tastbar. In der Jugend Chlorose. Mit 13 Jahren erste Menses, unregelmässig, 8—14 Tage anhaltend. Oft Epistaxis durch 2—3 Stunden. Sehr weite Pupillen. — Blutgerinnung: 5 Min.

10. Marie H., 26 Jahre, Struma, Oxyuris vermicularis. Apicitis sinistra. Struma +, erst seit 8 Monaten, die Pat. in Innsbruck zubringt. Lingua scrotalis. PR und SR gesteigert, CR fehlend. — Blutgerinnung: 4 Min. bis 4 Min 45 Sek.

11. Clementine B., 30 Jahre, Struma, Apicitis bilateralis. Struma +, besonders Mittellappen vergrössert, Thymusdämpfung (?) Rechts braune Iris, links blaue. Ueberstreckbarkeit der Metakarpophalangealgelenke links. An beiden Füssen IV. Zehe vor die Reihe der übrigen vorspringend. Rechts leichter Plattfuss. Steiler Gaumen. RR herabgesetzt. SR sehr gesteigert, BR nicht auslösbar. Langanhaltende Menses (8 Tage), häufig starke Epistaxis. — Blutgerinnung: 5 Min. bis 5 Min. 30 Sek.

12. Marie T., 16 Jahre, Struma, Obstipation. Struma +++. Ausgesprochene Thymusdämpfung. Möbius +. Nystagmus nach rechts. Skleral- und Kornealreflex kaum auslösbar, ebenso Achillesreflex. Dermographismus gemischt, mit fleckiger Ausbreitung. — Blutgerinnung: 5 Min. bis 5 Min. 25 Sek.

13. Marie Sch., 18 Jahre, Struma, Hysterie. Struma +, weichelastisch. Graefe +. Nystagmus auch beim Blick nach oben. BR und PR gesteigert, CR fehlt. — Blutgerinnung: 5 Min. 30 Sek. bis 6 Min. 30 Sek.

14. Marie W., 17 Jahre, Struma, Albuminurie. Struma ++, beiderseits, weich. Thymusdämpfung. Crines axillares sehr spärlich, ebenso Augenbrauen. Geringe Drüsenschwellungen. Torpides Kropfherz.

Blutbefund: 5400000 Erythrozyten, 60 pCt. Hämoglobin (Fleischl), 8820 Leukozyten und zwar 63 pCt. Polynukleäre, 19 pCt. kleine Lymphozyten, 12 pCt. grosse Lymphozyten, Mononukleäre und Uebergangsformen, 4,5 pCt. Eosinophile, 0,5 pCt. Mastzellen. — Blutgerinnung: 3 Min. 45 Sek. bis 4 Min.

15. Marie D., 52 Jahre, Struma, Enteritis. — Blutgerinnung: 3 Min. 10 Sek.

16. Gertraud Pr., 68 Jahre, Struma, Myodegeneratio cordis. — Blutgerinnung: 4 Min. bis 5 Min. 30 Sek.



17. Anna B., 42 Jahre, Struma, Myoma uteri. Struma ++, knollig. CR fast fehlend, SR gesteigert.

Cor: Spitzenstoss V. I.-R., 2 Querfinger ausserhalb der Medioklavikularlinie, verbreitert, hebend. Grenzen bis Spitzenstoss. Lautes systolisches Geräusch dem 1. Ton anhängend, am lautesten an der Spitze. Akzentuierter 2. Pulmonalton. Sehr labile Herzaktion. Keine Herzbeschwerden. Puls sehr labil, 100—104. — Blutgerinnung: 3 Min. 30 Sek.

18. Anna Fr., 26 Jahre, Struma, Enteroptose. — Blutgerinnung: 3 Min. 10 Sek. bis 3 Min. 45 Sek.

19. Anna M., 64 Jahre, Struma, Polyarthritis rheumatica chronica. — Blutgerinnung: 3 Min. 20 Sek.

20. Michael P., 24 Jahre, Struma, Hypogenitalismus. Struma ++. Thymusdämpfung. Crines axillares fast fehlend. Weiblicher Behaarungstypus am Mons pubis. Bartwuchs sehr spärlich. Uvula bifida. Fehlen der Testikel im Skrotum (kein Deszensus). Libido sexualis +, noch nie ejakuliert. Intelligenz herabgesetzt.

Cor: Akzentuierter gespaltener 2. Pulmonalton. Sehr labile Herzaktion. Puls 72. Palpitationen bei schwerer Arbeit. Auffallend verdickte Gefässe. Nystagmus nach beiden Seiten. — Blutgerinnung: 4 Min. bis 5 Min. 30 Sek.

21. Alois Pr., 16 Jahre, Enuresis nocturna. Struma +, elastisch. Ausgesprochene Thymusdämpfung. Vollkommen hypoplastisches Genitale. Keine crines pubis und axillares. Typisches torpides Kropfherz, systolisches Geräusch inkonstant. Puls 72, labil. — Blutgerinnung: 3 Min. 10 Sek. bis 3 Min. 50 Sek.

22. Andreas P., 24 Jahre, hereditäre Lues (Wassermann +++). Untermittelgross, ausgesprochen infantiles Aussehen. Bartwuchs angedeutet, einzelne Stoppeln. Synophris. Crines in axilla spärlich, besonders rechts. Weiblicher Behaarungstypus am Mons pubis. Hypoplasie des Genitales, Hoden kaum wallnussgross, Penis kurz. Hohe Stimme.

Schilddrüse sehr wenig diffus vergrössert. Thymusdämpfung. Kongenitale Deformität der Zehen beider Füsse im Sinne einer maximalen Dorsalflexion aller Zehen im Metatarsophalangealgelenk, besonders der letzten vier. Babinski inkonstant links nur vom lateralen Fussrand auslösbar, rechts Plantarreflex sehr gering. PR lebhaft, ebenso AR und BR. Von 40 g Galaktose werden 2,337 g ausgeschieden. Alimentäre Dextrosurie (100 g) 0,3 pCt. — Blutgerinnung: 3 Min. 30 Sek. bis 4 Min.

23. Marie T., 22 Jahre, Struma, Magenneurose. Struma, mehr links. Cervikal- und Supraklavikulardrüsen vergrössert.

Cor: Systolisches Geräusch an der Spitze und allen Ostien. 2. Ton an der Spitze laut. Akzentuierter klappender Pulmonalton. PR gesteigert, ebenso AR. — Blutgerinnung: 3 Min. 45 Sek.

24. Johanna W., 22 Jahre, Struma, Ulcus ventriculi. Struma +, weich elastisch. Möbius +.

Cor: Spitzenstoss $^1/_2$ Querfinger ausserhalb der Medioklavikularlinie, nicht verstärkt. Systolisches Geräusch über der Pulmonalis und leiser an der Spitze; akzentuierter 2. Pulmonalton. Keine sonstigen thyreotoxischen Symptome. — Blutgerinnung: 4 Min. bis 4 Min. 30 Sek.

25. Lena D., 37 Jahre, Dünndarmenteritis post helminthiasin, Neuropathie, Struma. RR und BR fehlen. PR lebhaft.

Blutbefund: 5000 Leukozyten und zwar 48,3 pCt. Polynukleäre, 35,7 pCt. kleine Lymphozyten, 9,4 pCt. grosse Lymphozyten, Mononukleäre und Uebergangsformen, 6,4 pCt. Eosinophile, 0,4 pCt. Mastzellen. — Blutgerinnung: 7 Min.

26. Paula Kr., 26 Jahre, Pseudoappendicitis hysterica, Struma. CR und BR fehlen. — Blutgerinnung: 4 Min. 45 Sek. bis 5 Min. 25 Sek.



27. Johanna Kr., 56 Jahre, Hysterie, Aerophagie, Struma. Blasse atrophische Haut. Auffallend spärliche Brauen. Crines pubis und axillares fehlen. Pigmentflecken an der Stirn. Struma +, weich elastisch. Grobschlägiger Tremor an der rechten Hand. Keine thyreotoxischen Symptome.

Blutbefund: 4400000 Erythrozyten, 75 pCt. Hämoglobin (Fleischl), 8700 Leukozyten und zwar 41,5 pCt. Polynukleäre, 22,3 pCt. kleine Lymphozyten, 34,6 pCt. grosse Lymphozyten, Mononukleäre und Uebergangsformen, 0,8 pCt. Eosinophile, 0,8 pCt. Mastzellen. — Blutgerinnung: 3 Min. 15 Sek. bis 3 Min. 25 Sek.

28. Antonia A., 21 Jahre, Magenneurose, Struma. Struma +, knotig. Thymusdämpfung. Torpides Kropfherz mit Uebergang zum erethischen. Puls 72—88. Nystagmus nach oben. Keine thyreotoxischen Symptome. — Blutgerinnung: 2 Min. 45 Sek. bis 3 Min.

29. Emilie B., 28 Jahre, Struma, Pseudochlorose mit Milztumor. Struma +, besonders Mittellappen vergrössert. Zervikal- und Supraklavikulardrüsen stark vergrössert. Leichter Tremor der Hände. Starker Haarausfall. Viriler Behaarungstypus. PR und BR gesteigert.

Blutbefund: 5600000 Erythrozyten, 80 pCt. Hämoglobin (Fleischl), 6700 Leukozyten und zwar 69,6 pCt. Polynukleäre, 17,4 pCt. kleine Lymphozyten, 8,7 pCt. grosse Lymphozyten, Mononukleäre und Uebergangsformen, 4,3 pCt. Eosinophile. — Blutgerinnung: 3 Min. 30 Sek. bis 4 Min.

30. Hermina St., 18 Jahre, Hysterie, Struma. Viel älteres Aussehen. Schilddrüse vergrössert, weich elastisch. Deutliche Thymusdämpfung. Drüsen submaxillar und supraklavikular vergrössert. Leichte Kerbung der Zunge. Keinerlei thyreotoxische Symptome. Dysmenorrhoe.

Blutbefund: 9900 Leukozyten und zwar 49 pCt. Polynukleäre, 44 pCt. kleine Lymphozyten, 3,7 pCt. grosse Lymphozyten, Mononukleäre und Uebergangsformen, 2,3 pCt. Eosinophile, 1 pCt. Mastzellen. — Blutgerinnung: 3 bis 4 Min.

Wenn wir diese 30 Fälle von „gewöhnlicher" Struma überblicken, so ergibt sich, dass 29 Fälle, also alle Fälle mit Ausnahme des Falles 28, eine zum Teil sogar recht erhebliche Verzögerung der Blutgerinnung aufweisen. Im Durchschnitt bewegen sich die Werte fast um 5 Minuten herum.

Es liegt im Wesen des endemischen Kropfes, dass sich thyreotoxische und hypothyreotische Typen nicht immer auseinanderhalten lassen und naturgemäss unsere Gruppierung der Fälle strengen Anforderungen nicht entspricht. Auch die „gewöhnlichen" Kröpfe wären demnach zum Teil noch in die beiden ersten Kategorien, die Thyreotoxikosen und Hypothyreosen zu subsumieren. Gleichviel, es zeigt sich aus allen diesen Beobachtungen, dass Kropfige ganz allgemein, ohne Rücksicht auf den Funktionszustand der Schilddrüse, ausserordentlich häufig eine verzögerte Blutgerinnung aufweisen.

Bei Fall 1 und 2 ist bemerkenswert, dass ähnlich wie wir dies schon bei Fall 2 der Gruppe der Hypothyreosen gesehen haben, nach der Operation, und zwar nach der Strumektomie und Thymusresektion die Gerinnungsfähigkeit des Blutes sich besserte, immer aber noch gegen die Norm herabgesetzt war. Bezüglich des morphologischen Blutbildes ist hervorzuheben, dass auch nach der Operation in beiden Fällen eine Monozytose des Blutes, d. h. eine relative Vermehrung der ungranulierten

Einkernigen gegenüber den Granulozyten bestehen blieb und im zweiten Falle wenigstens eine ganz erhebliche absolute Leukopenie durch die Operation sogar noch verstärkt wurde. Dieses Verhalten, welches wir auch bei dem eben erwähnten Fall 2 der Gruppe der Hypothyreosen gefunden haben, entspricht den Beobachtungen von Klose, Lampé und Liesegang, welche bei Basedowkranken das lymphozytäre Blutbild nach der Operation in wenigen Tagen wieder sich einstellen sahen.

Im Falle 3 wurde die Gerinnungsfähigkeit des Blutes durch Thyreoidinbehandlung gebessert, ähnlich wie wir das oben bereits erörtert haben.

4. Andere Anomalien der inneren Sekretion.

1. Johann T., 22 Jahre, schwerer Diabetes mellitus. Tägliche Harnmengen 5000—7000, tägliche Zuckerausscheidung 5—7 pCt.; fast konstant Azeton, Azetessigsäure und β-Oxybuttersäure. Blutbild ausser mässiger Lymphozytose (über 30 pCt. kleine Lymphozyten) normal. — Blutgerinnung: 5—7 Min.

2. Johann F.[1]), 53 Jahre, Hypophysentumor mit Eunuchoidismus (Dystrophia adiposogenitalis) und Diabetes insipidus. Die Krankheit datiert seit 1896, begann mit Polydipsie und Polyurie, gleichzeitig Abnahme der Libido. Impotenz, Atrophie des Genitales, Ausfall der Behaarung in axilla und ad pubem. Unvollständige bitemporale Hemiachromatopsie. Erweiterung der Sella turcica im Röntgenbild. Tägliche Harnmengen 5000—8000, spezifisches Gewicht 1003—1005. Anhidrosis.

Blutbefund: 4500000 Erythrozyten, 80 Hämoglobin (Fleischl), 6100 Leukozyten, und zwar 59,7 pCt. Polynukleäre, 25,5 pCt. kleine Lymphozyten, 5,2 pCt. grosse Lymphozyten, Mononukleäre und Uebergangsformen, 8,1 pCt. Eosinophile, 1,4 pCt. Mastzellen. — Blutgerinnung: 5 Min. 10 Sek.

3. Rosa Sch., 76 Jahre, Diabetes mellitus, Arteriosklerose. — Blutgerinnung: 4 Min. 20 Sek.

4. M. F., 60 Jahre, Diabetes mellitus, Arteriosklerose. — Blutgerinnung: 5 Min. 50 Sek.

5. Marie Z., 50 Jahre, Adipositas. Aeusserst fettleibige Frau, Körpergewicht 126 kg. Blaurotes Gesicht. Andeutung von Lingua scrotalis. Grosse Tonsillen. Spärliche Crines pubis und axillares. Kleine, harte Struma. Reflexe schwer auslösbar.

Blutbefund: 8264000 Erythrozyten, 95 Hämoglobin (Fleischl), 10860 pCt. Leukozyten, und zwar 54,2 pCt. Polynukleäre, 27,9 pCt. kleine Lymphozyten, 10,5 pCt. grosse Lymphozyten, Mononukleäre und Uebergangsformen, 6,3 pCt. Eosinophile, 0,1 pCt. Mastzellen. — Blutgerinnung: 3 Min. 50 Sek.

6. Anna W., 44 Jahre, Adipositas familiaris, Polyarthritis chronica. Starker Panniculus adiposus. Körpergewicht 89 kg. Spärliche Crines axillares. Intensive Menses (5—8 Tage). Vater 105 kg, Bruder 120 kg Körpergewicht; ganze väterliche Familie adipos. — Blutgerinnung: 5 Min. bis 7 Min. 30 Sek.

7. Marie U., 33 Jahre, Gravidität im 6. Monat. Neuropathie, zahlreiche Stigmata, viriler Behaarungstypus am Mons pubis. Typhlatonie. — Blutgerinnung: 4 Min. bis 4 Min. 30 Sek.

---

1) Letzte Publikation des Falles bei E. Ebstein, Ueber Eunuchoidismus bei Diabetes insipidus. Mitteil. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1912. Bd. 25. H. 3. S. 441.



8. Marie Kr., 42 Jahre, puerperale Osteomalazie. — Blutgerinnung: 5 Min.

9. Katharina Kr., 25 Jahre, Gravidität im 6. Monat. Apicitis bilateralis. — Blutgerinnung: 4—5 Min.

10. Lina R., 38 Jahre, Gravidität im 7. Monat. Bronchitis. — Blutgerinnung: 4 Min. 30 Sek. bis 5 Min. 30 Sek.

11. Anna Str., 53 Jahre, Sklerodermie. Die Krankheit dauert 26 Jahre. An beiden Händen sind die Endphalangen, an manchen Fingern auch die Mittelphalangen abgestossen. Haut der Hände und Arme vollständig atrophisch, ebenso im Gesicht. Beweglichkeit der Hand-, Ellbogen- und Schultergelenke eingeschränkt. Haut der unteren Extremitäten gleichfalls atrophisch. Mundschleimhaut atrophisch. Schlingbeschwerden. Struma +, ziemlich derb. Spärliche Crines in axilla. Graefe +, Dalrymple +, Möbius +. CR und RR herabgesetzt. SR gesteigert.

Blutbefund: 6300000 Erythrozyten, 80 Hämoglobin (Fleischl), 5650 Leukozyten, und zwar 64,5 pCt. Polynukleäre, 24,7 pCt. kleine Lymphozyten, 9,5 pCt. grosse Lymphozyten, Mononukleäre und Uebergangsformen, 1,3 pCt. Eosinophile. — Blutgerinnung: 2 Min. 35 Sek. (Entnahme eines Blutstropfens ohne Druck unmöglich).

12. Frieda D., 30 Jahre, Sklerodermie. Die Krankheit dauert $1^1/_2$ Jahre. Sämtliche Fingergelenke, besonders das erste Interphalangealgelenk, sind kontrakturiert, die Haut ist glatt und atrophisch. Bewegungseinschränkung in den Hand- und Ellbogengelenken. Die distalen Partien der Extremitäten sind auffallend kühl. Schilddrüse leicht parenchymatös vergrössert.

Blutbefund: 3200000 Erythrozyten, 30 pCt. Hämoglobin (Fleischl), 8000 Leukozyten, und zwar 52,5 pCt. Polynukleäre, 21,4 pCt. kleine Lymphozyten, 21,4 pCt. grosse Lymphozyten, Mononukleäre und Uebergangsformen, 3,4 pCt. Eosinophile, 1,3 pCt. Mastzellen. — Blutgerinnung: 3 Min. 25 Sek.

Wir fanden somit eine herabgesetzte Gerinnbarkeit des Blutes auch bei anderen Anomalien der inneren Sekretion, bei Diabetes mellitus, bei hypophysärem Eunuchoidismus und Diabetes insipidus, bei konstitutioneller Fettsucht, in einem Fall von puerperaler Osteomalazie und in einem Fall von Sklerodermie — in dem anderen (Fall 11) konnte ein Blutstropfen nur unter Druck erhalten werden. Auch 3 Fälle von Gravidität im 6. bzw. 7. Monat zeigten eine verzögerte Gerinnung des Blutes.

Wenn wir noch hinzufügen, dass H. Weiss auch in 2 Fällen von Akromegalie, Kottmann in einem Fall von parathyreopriver Tetanie, Adler in Fällen von herabgesetzter Funktionsfähigkeit der Ovarien (Amenorrhöe, Hypoplasie des Genitales, Menopause, Kastration), Cathala in der Gravidität vom 5. Monat ab, Guggenheimer bei Eunuchoiden eine verzögerte Blutgerinnung gefunden haben, so können wir wohl alle diese Feststellungen dahin resümieren, dass eine Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes bei den mannigfachsten Alterationen des Blutdrüsensystems beobachtet werden kann.

Es soll nicht übergangen werden, dass insbesondere die Ergebnisse Adlers von Keller nicht bestätigt werden konnten, und dass auch bei Graviden von Rosenfeld, von Neu und Kreis, sowie von Keller normale Gerinnungswerte gefunden wurden. Indessen erscheinen uns jene Untersuchungen, welche mit einer offenbar hierfür empfindlicheren Methode



ausgeführt wurden und zu einem positiven Resultat, d. h. zu einem Unterschied in der Gerinnungszeit gegenüber der Norm geführt haben, wichtiger und bedeutungsvoller als diese negativen Ergebnisse. Diejenige Methode, die Unterschiede anzeigt, welche einer anderen entgehen, verdient den Vorzug. Und gerade zur Bestimmung der Gerinnungszeit des Blutes gibt es so differente und prinzipiell voneinander verschiedene Verfahren.

5. Status hypoplasticus und Neuropathie.

1. Elise F., 18 Jahre, Status thymicolymphaticus. Konstitutionelle Oligurie. Pastöses Aussehen. Zahlreiche Aknepusteln im Gesicht und am Stamm. Thymusdämpfung. Keine Crines in axilla. Tonsillen stark vergrössert, ebenso Zungenfollikel. Plattfüsse. Nystagmus beiderseits, Konvergenzschwäche rechts. PR und AR gesteigert, Tensor fasciae latae-Reflexe beiderseits ++.

Cor: Etwas labile Herzaktion. Puls 80. Zeitweise kurzes systolisches Geräusch über der Pulmonalis.

Blutbefund: 4920000 Erythrozyten. 80 Hämoglobin (Fleischl). 7300 Leukozyten, und zwar 55,4 pCt. Polynukleäre, 35,6 pCt. kleine Lymphozyten, 8,2 pCt. grosse Lymphozyten, Mononukleäre und Uebergangsformen, 0,8 pCt. Eosinophile. — Blutgerinnung: 4 Min. 25 Sek. bis 4 Min. 45 Sek.

2. Anna W., 26 Jahre, Hysterie. Apicitis sinistra peracta. Ptyalismus; Atonia oesophagi.

Blutbefund: 4400 Leukozyten, und zwar 32,5 pCt. Polynukleäre, 37,5 pCt. kleine Lymphozyten, 23 pCt. grosse Lymphozyten, Mononukleäre und Uebergangsformen, 2,5 pCt. Eosinophile, 4,5 pCt. Mastzellen. — Blutgerinnung: 2 Min. bis 2 Min. 25 Sek.

3. Cäcilie R., 21 Jahre. Atonia et ptosis ventriculi, Hysterie. — Blutgerinnung: 2 Min. 40 Sek. bis 3 Min.

4. Alvine R., 35 Jahre, Hysterie, 2 Jahre nach vaginaler Myomoperation. — Blutgerinnung: 2 Min. 30 Sek.

5. Judith C., 40 Jahre. Ulcus ventriculi. Neuropathie. CR herabgesetzt. BR fehlend. — Blutgerinnung: 3—4 Min.

6. Anton Sk., 21 Jahre, Magenneurose. — Blutgerinnung: 2 Min. 30 Sek. bis 3 Min. 20 Sek.

7. Marie H., 16 Jahre, Pleuritis sinistra. Konstitutionelle Oligurie. — Blutgerinnung: 3 Min. 20 Sek.

8. Helene Ch., 25 Jahre, luetische Hemiplegie. Dysmenorrhöe (Menses alle 14 Tage). Hysterie. — Blutgerinnung: 3 Min. 50 Sek.

9. Marie D., 23 Jahre. Atresia vaginae. Status hypoplasticus. Häufig Nasenbluten. — Blutgerinnung: 3 Min. 25 Sek.

10. Aloisia K., 21 Jahre. Hysterie, chronische Bronchitis. — Blutgerinnung: 4 Min. 45 Sek.

11. Flora S., 23 Jahre. Hysterie. CR herabgesetzt, SR gesteigert. Dysmenorrhöe. — Blutgerinnung: 3—4 Min.

12. Josef L., 32 Jahre. Magenneurose. Keine Struma. Dalrymple +, Graefe +. — Blutgerinnung: 4—5 Min.

13. Marie M., 27 Jahre, gesund. Grosse Tonsillen, Neigung zu Nasenbluten (familiär).

Blutbefund: 60,5 pCt. Polynukleäre, 30 pCt. kleine Lymphozyten, 7,1 pCt. grosse Lymphozyten, Mononukleäre und Uebergangsformen, 2,4 pCt. Eosinophile. — Blutgerinnung: 4—5 Min.



14. Josefa O., 47 Jahre, Herzneurose.

Blutbefund: 5730 Leukozyten, und zwar 49,6 pCt. Polynukleäre, 44,7 pCt. kleine Lymphozyten, 3,4 pCt. grosse Lymphozyten, Mononukleäre und Uebergangsformen, 5,3 pCt. Eosinophile. — Blutgerinnung: 4 Min. 25 Sek.

15. Georg E., 29 Jahre, Magenneurose. — Blutgerinnung: 4 Min. 45 Sek. bis 5 Min.

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, dass unter 15 Fällen von mehr oder minder ausgesprochener hypoplastischer Konstitution im weitesten Sinne des Wortes 11 Fälle eine verzögerte Blutgerinnung aufwiesen. Es handelt sich um lymphatische Individuen, um Neurotiker verschiedener Art und um Degenerierte. Uebrigens fand auch Kottmann bei verschiedenen Formen von „sogenannter gewöhnlicher Nervosität“ eine verlangsamte Blutgerinnung und schliesst daraus, dass auch in solchen Fällen ähnliche Sekretionsstörungen der Schilddrüse vorliegen dürften wie bei Basedow. Es kommt also nach unseren Feststellungen die Verzögerung der Blutgerinnung ausser bei Störungen der inneren Sekretion auch bei Status hypoplasticus im weitesten Sinne des Wortes vor.

Die engen Beziehungen, welche zwischen hypoplastischer Konstitution und Blutdrüsenanomalien im allgemeinen bestehen, bedürfen kaum näherer Erörterung. Wir treffen die hypoplastische Konstitution ausserordentlich häufig bei Störungen im Bereiche der Blutdrüsen an nnd andrerseits sind es gerade Anomalien der inneren Sekretion, welche zum grossen Teil für konstitutionelle Besonderheiten verantwortlich gemacht werden dürften. Diese engen Zusammenhänge kommen übrigens ausser in der verzögerten Blutgerinnung noch in einem zweiten gemeinsamen Merkmal der Blutbeschaffenheit zum Ausdruck: in der Lymphozytose und Mononukleose des Blutes.

Wir wissen durch eine Reihe von Untersuchungen (Borchardt, Falta, Bauer und Hinteregger), dass das von Th. Kocher ursprünglich bei Morbus Basedowii beschriebene, in letzter Zeit auf chronische Schilddrüsenaffektionen ganz allgemein ausgedehnte Blutbild, die relative oder absolute Vermehrung der Lymphozyten und eventuell Mononukleären und die relative oder absolute Verminderung der neutrophilen Polynukleären, häufig bei absoluter Leukopenie, nicht nur bei Schilddrüsenerkrankungen, sondern auch bei sonstigen Blutdrüsenerkrankungen verschiedenster Art sowie bei hypoplastischer Konstitution beobachtet werden kann. Auch die Eosinophilen findet man in solchen Zuständen nicht selten vermehrt. In jüngster Zeit mitgeteilte Untersuchungen von Siess und Stoerk zeigten bei lymphatischer Konstitution allerdings keine wesentlicheren Abweichungen des leukozytären Blutbildes von der Norm, sie deuten aber ohne Zweifel darauf hin, dass, wie v. Neusser angenommen hat, das hämatopoetische System solcher Individuen die Tendenz hat, auf irgendwelche Reize hin mit Lymphozytose zu reagieren.



Bei Diabetes und konstitutioneller Fettsucht wurde von Caro Lymphozytose des Blutes beschrieben, eine Tatsache, welche wir aus eigener Erfahrung sehr wohl bestätigen können. Dirks beschreibt bei Amenorrhoe, bei Kastrierten, ja sogar zur Zeit der Menstruation eine sehr häufig zu beobachtende Lymphozytose, Guggenheimer findet eine solche bei Eunuchoiden. Bei der konstitutionellen Form der Achylie sieht man nicht selten ganz auffallend hohe Werte für die einkernigen ungranulierten Elemente im Blute (R. Schmidt).

Wenn wir die Blutbefunde bei allen unseren Fällen überblicken, so zeigt sich eine ganz eklatante Koinzidenz von Lymphozytose bzw. Mononukleose, eventuell auch Eosinophilie und mangelhafter Gerinnungsfähigkeit. Wie zu erwarten, besteht diese Koinzidenz nicht absolut zu Recht, sie hat Ausnahmen, trotzdem aber ist die Häufigkeit des Zusammentreffens dieser morphologischen und biologischen Anomalie des Blutes kein blosser Zufall, mag sich uns auch eine Erklärung dieser Tatsache vorderhand entziehen.

Dass ein derartiger Zusammenhang zwischen morphologischer Blutbeschaffenheit und Gerinnungsvermögen tatsächlich vorhanden ist, scheint auch aus den jüngst mitgeteilten Untersuchungen Holmgrens über den Einfluss der weissen Blutkörperchen auf die Viskosität des Blutes hervorzugehen, da Viskosität und Gerinnbarkeit einander bis zu einem gewissen Grade parallel gehen. Nach Holmgren ist die Gesamtzahl der Leukozyten wie auch die der Polynukleären für die Viskosität ganz oder nahezu belanglos, hingegen steigt und fällt der Viskositätswert mit dem Quotienten Polynukleäre : Lymphozyten. Der relativen Zunahme der Polynukleären entspreche eine Steigerung der Blutviskosität.

6. Uebrige Fälle.

1. Marie Z., 60 Jahre, Arteriosklerose, Nephritis chronica. Blutdruck 200/70. Esbach $1^1/_4$ pM. Akzentuierter, klappender 2. Aortenton. Puls arhythmisch, 120. Dyspnoe. Enge Pupillen, die träge auf Licht reagieren. — Blutgerinnung: 5 bis 6 Min.

2. Anna Fr., 33 Jahre, Amyloidose der Nieren und Milz, Lues hepatis (hepar lobatum). Starke Oedeme. Esbach 6 pM., keine Zylinder im spärlichen Sediment. Keine Herzerscheinungen. Hypotension (90 mm Riva-Rocci). Wassermann ++. 3 Wochen nach der Untersuchung Obduktion. — Blutgerinnung: 4 Min. 30 Sek. bis 5 Min.

3. Amalie Tr., 19 Jahre, Luetische Nephritis. Esbach 5 pM. Sediment: Leukozyten, spärliche hyaline Zylinder. Harnmengen 1000—1500. Spezifisches Gewicht 1016—1012. Keine Oedeme. Etwas anämisches Kolorit. Puls arhythmisch, mässig gespannt.

Cor: Systolisches Geräusch, am lautesten an der Spitze und Pulmonalis. Akzentuierter, klappender II. Aortenton. — Blutgerinnung: 4 Min. 30 Sek. bis 5 Min. 30 Sek.

4. Franz H., 51 Jahre, Nephritis parenchymat. chronica. Anasarka, Aszites, Hydrothorax ohne Herzhypertrophie und Hypertension. Zeitweise urämische



Erscheinungen. Esbach 2—10 pM. Sediment: Reichliche hyaline und granulierte Zylinder. Fundus oculi normal. — Blutgerinnung: 4 Min. 30 Sek. bis 5 Min.

5. Johann Gr., 27 Jahre, Nephritis parenchymatosa chronica. Esbach 6—12 pM. Sediment: reichlich Leukozyten, hyaline und granulierte Zylinder. Harnmengen 1600—3000. Spezifisches Gewicht 1015—1010. Oedeme. Retinitis albuminurica. Anämisches Kolorit. Druck 150—180 systolisch, 85—115 diastolisch. Spitzenstoss etwas ausserhalb der Mammillarlinie. — Blutgerinnung: 4 Min. 30 Sek. bis 5 Min.

6. Franz K., 47 Jahre, Bleinephritis. Eiweiss und Sediment (hyaline und granulierte Zylinder) spärlich. Druck 180 Riva-Rocci. Herzhypertrophie.

Blutbefund: 4400000 Erythrozyten, 80 pCt. Hämoglobin (Fleischl), 9600 Leukozyten, darunter 4,4 pCt. Eosinophile, sonst normal. — Blutgerinnung: 4 bis 5 Min.

7. Antonie W., 22 Jahre, Parenchymatöse Nephritis mit Uebergang in Schrumpfung. Herzhypertrophie ohne Drucksteigerung. Esbach 4 pM. Harnmengen 2—3 Liter. Sediment sehr spärlich, fast ausschliesslich Leukozyten. Mit 4 Jahren Poliomyelitis. Seit damals Harnbeschwerden, zunächst Inkontinenz, dann Schmerzen und Tenesmus. Wiederholt Zystitis. Die Untersuchung wurde unmittelbar vor einem urämischen Anfall vorgenommen. Exitus in Urämie. Die Obduktion ergab eine beiderseitige hydronephrotische Schrumpfniere mit parenchymatöser Entzündung beider Nieren und Herzhypertrophie. Infolge chronischer Zystitis stark verdickte Blasenwand mit inkompletter Verlegung der Uretermündungen. Hypoplastische Nieren. Leicht geknickter Verlauf der Ureteren in der Nähe der Blaseneinmündung. — Blutgerinnung: 6 Min.

8. Martin L., 55 Jahre, Nephritis parenchymatosa chronica mit Uebergang in Schrumpfniere. Harnmengen 1—2 Liter. Spezifisches Gewicht 1010 bis 1015. Esbach 2 pM. Sediment: Hyaline und granulierte Zylinder in geringen Mengen. Blutdruck 215 Riva-Rocci. Wassermann —. Hypertrophie des linken Ventrikels, akzentuierter, klingender 2. Aortenton. Mit 29 Jahren zum erstenmal Nephritis. Häufig Spitalsaufenthalt. Zeitweise Oedeme. — Blutgerinnung: 5 Min.

9. Ferdinand V., 22 Jahre, Orthostatische Albuminurie, intestinale Gärungsdyspepsie. Saure Stühle. Pseudocoliflora. — Blutgerinnung: 2 Min. 30 Sek. bis 2 Min. 55 Sek.

10. Hedwig B., 41 Jahre, Posthämorrhagische Anämie. — Blutgerinnung: 3 Min. 30 Sek.

11. Marie Schr., 36 Jahre, Atypische posthämorrhagische Anämie (nach Genitalblutungen). Milz stark vergrössert.

Blutbefund: 4144000 Erythrozyten, 20 pCt. Hämoglobin (Fleischl), 1100 Leukozyten und zwar 73 pCt. Polynukleäre, 17,5 pCt. kleine Lymphozyten, 9 pCt. grosse Lymphozyten, Mononukleäre und Uebergangsformen, 0,5 pCt. Mastzellen, Poikilozytose. — Blutgerinnung: 4 Min. 30 Sek. bis 5 Min.

12. Therese Sch., 30 Jahre, Chlorose. Submaxillare Drüsen. CR, RR abgeschwächt. PR gesteigert.

Blutbefund: 4960000 Erythrozyten, 55 pCt. Hämoglobin (Fleischl), 9530 Leukozyten und zwar 57,3 pCt. Polynukleäre, 29,7 pCt. kleine Lymphozyten, 9 pCt. grosse Lymphozyten, Mononukleäre und Uebergangsformen, 2,8 pCt. Eosinophile, 1,2 pCt. Mastzellen. — Blutgerinnung: 5 Min. 30 Sek. bis 6 Min.

13. Marie M., 18 Jahre, Chlorose, Hysterie. Thymusdämpfung. Leises systolisches Geräusch über der Spitze und Pulmonalis. Labile Herzaktion.

Blutbefund: 4800000 Erythrozyten, 5000 Leukozyten, 50 pCt. Hämoglobin (Fleischl). — Blutgerinnung: 4 Min.





14. Katharina C., 33 Jahre, Posthämorrhagische Anämie nach Placenta praevia. — Blutgerinnung: 3 Min. 15 Sek.

15. Ismael G., 50 Jahre, Leberzirrhose. Beginn der Erkrankung August 1912. Potus. Aszites, Oedeme der Beine. Braune Pigmentierung des gesamten Körpers. Starke Urobilinogenreaktion im Harn. — Blutgerinnung: 5 Min.

16. Karl E., 33 Jahre, Cholangoitis subacuta, Ikterus. — Blutgerinnung: 3 Min. 30 Sek.

17. Georg H., 46 Jahre, Alkoholische Fettleber. — Blutgerinnung: 3 Min. 30 Sek.

18. Hedwig M., 18 Jahre, Icterus catarrhalis im Abklingen. — Blutgerinnung: 3 Min. bis 3 Min. 30 Sek.

19. Maria S., 20 Jahre, Icterus catarrhalis. — Blutgerinnung: 4 Min. 40 Sek. bis 5 Min. 10 Sek.

20. Karl B., 40 Jahre, Cholangoitis chronica, Ikterus, Xanthelasma. Blutgerinnung: 6 Min.

21. Paul R., 22 Jahre, Ulcus ventriculi. — Blutgerinnung: 2 Min. 20 Sek.

22. Stefan W., 30 Jahre, Polyposis coli. — Blutgerinnung: 2 Min. 20 Sek.

23. Johan H., 35 Jahre, Tumor des Mediastinums. — Blutgerinnung: 2 Min. 45 Sek.

24. Alois K., 42 Jahre, Ischias. — Blutgerinnung: 3 Min. 15 Sek.

25. Johann M., 39 Jahre, Carcinoma ventriculi. — Blutgerinnung: 2 Min. 30 Sek.

26. Anton H., 60 Jahre, Mesaortitis luetica mit Insuffizienz der Aortenklappen. — Blutgerinnung: 2 Min. 15 Sek. bis 2 Min. 55 Sek.

27. Cäcilie H., 42 Jahre, Alkoholismus. — Blutgerinnung: 2 Min. 20 Sek. bis 2 Min. 50 Sek.

28. Aloisie M., 24 Jahre, Apicitis bilateralis, Polyarthritis chronica auf tuberkulotoxischer Basis. — Blutgerinnung: 1 Min. 20 Sek. bis 1 Min. 30 Sek.

29. Rosa L., 56 Jahre, Polyarthritis subacuta (auf tuberkulotoxischer Basis?). — Blutgerinnung: 2 Min. bis 3 Min. 30 Sek.

30. Marie D., 30 Jahre, Ulcus ventriculi. — Blutgerinnung: 1 Min. 40 Sek. bis 2 Min.

31. Anna O., 52 Jahre, Mitralstenose und -Insuffizienz, inkompensiert. — Blutgerinnung: 2 Min. 50 Sek. bis 3 Min. 15 Sek.

32. Franz M., 30 Jahre, Zystitis. — Blutgerinnung: 2 Min. 40 Sek.

33. Therese S., 27 Jahre, Polyarthritis rheumatica acuta. — Blutgerinnung: 1 Min. 40 Sek. bis 2 Min. 10 Sek.

34. Anna G., 23 Jahre, Concretio pericardii cum corde. — Blutgerinnung: 2 Min. 10 Sek. bis 2 Min. 45 Sek.

35. Anna Gsch., 29 Jahre, Aortenstenose. — Blutgerinnung: 1 Min. 30 Sek. bis 2 Min. 50 Sek.

36. Marie D., 20 Jahre, Apicitis bilateralis. — Blutgerinnung: 2 Min. 20 Sek.

37. Marie L., 36 Jahre, Carcinoma ventriculi. — Blutgerinnung: 3 Min. bis 3 Min. 30 Sek.

38. Julie K., 27 Jahre, Otogener Extraduralabszess, Sepsis. 38,8° Temperatur. Exitus nach 4 Tagen. — Blutgerinnung: 4 Min. 15 Sek.

39. Kreszenz Pl., 52 Jahre, Arteriosklerose. — Blutgerinnung: 2 bis 3 Min.



40. Marie G., 37 Jahre, Aorteninsuffizienz. — Blutgerinnung: 2 Min. 20 Sek.

41. Marie M., 30 Jahre, Parametritis, Obstipation. — Blutgerinnung: 3 Min.

42. Egyd G., 54 Jahre, Aortenaneurysma. — Blutgerinnung: 3 Min. bis 4 Min. 30 Sek.

43. C., 24 Jahre, Pleuritis sicca. — Blutgerinnung: 2 Min.

44. B., 43 Jahre, Polyarthritis rheumatica acuta. — Blutgerinnung: 2 Min. 30 Sek. bis 3 Min.

45. Ursula R., 21 Jahre, Polyarthritis rheumatica acuta. — Blutgerinnung: 2 Min. 30 Sek. bis 3 Min. 30 Sek.

46. Anna N., 47 Jahre, Mitralstenose und -Insuffizienz, stark inkompensiert. Neigung zu Hautblutungen, die sich in enormer Anzahl durch Bewegung sowie durch Alkoholgenuss, ferner durch Stauung provozieren lassen. Zuerst nur auf untere Extremitäten und Abdomen beschränkt, treten sie später spontan auch an den oberen Extremitäten auf. — Blutgerinnung: 3 Min. 20 Sek.

47. Anton B., 26 Jahre, gesund. — Blutgerinnung: 2 bis 3 Min.

48. Franz B., 62 Jahre, Atheromatose, Aorteninsuffizienz. — Blutgerinnung: 2 Min. 50 Sek.

Die ersten 9 Fälle dieser Rubrik betreffen Nephrosen. Nur einer unter diesen Fällen hatte eine normale Gerinnungszeit — es war ein Fall von orthostatischer Albuminurie (Fall 9) — alle anderen Fälle zeigten eine beträchtliche Verzögerung der Blutgerinnung. Nephritiden verschiedener Art sind demnach durch eine mangelhafte Gerinnungsfähigkeit des Blutes charakterisiert, eine Feststellung, die die früheren Befunde Bachrachs und Tittingers bestätigt. Diese Autoren fanden bei Fällen von Niereninsuffizienz eine Verzögerung der Gerinnungszeit, welche parallel ging dem Kochsalzgehalt und der Gefrierpunktserniedrigung des Blutes.

Die Fälle 10 bis 14, 3 posthämorrhagische Anämien und 2 Chlorosen zeigten durchwegs eine mangelhafte Gerinnungsfähigkeit des Blutes.

Bei Leberaffektionen (Fälle 15 bis 20) fanden wir in Uebereinstimmung mit verschiedenen Autoren (vgl. Kunika) durchwegs eine verzögerte Blutgerinnung.

Unter den übrigen 28 wahllos untersuchten Fällen (Fälle 21 bis 48) sind folgende von der Norm abweichende Befunde hervorzuheben. Der normale Grenzwert von 3 Minuten wurde in geringem Grade überschritten bei einer Ischias (Fall 24), bei einem Magenkarzinom (Fall 37), bei einem Aneurysma des Aortenbogens (Fall 42) und bei einem schwer inkompensierten, mit Neigung zu Purpura einhergehenden Mitralvitium (Fall 46); auch in einem zweiten Fall von inkompensierter Mitralstenose (Fall 31) fanden wir wenigstens bei einer Untersuchung eine sehr leichte Verzögerung der Blutgerinnung gegenüber der Norm. Eine ausgesprochen verlangsamte Gerinnung sahen wir ferner bei einem Fall von otogenem Extraduralabszess mit Sepsis (Fall 38). In 2 Fällen von Polyarthritis und zwar bei einer akuten rheumatischen (Fall 45) und einer subakuten,



wahrscheinlich tuberkulotoxischen Form (Fall 29) lagen die Werte wenigstens bei je einer Untersuchung gleichfalls über dem normalen Grenzwert. Nach Rudolf und Cole soll bei akuter Polyarthritis die Gerinnungsfähigkeit des Blutes in der Regel herabgesetzt sein. Dieselbe Angabe macht für die akute rheumatische Polyarthritis Widal. Indessen sahen wir in 2 Fällen von Polyarthritis (Fall 28 tuberkulotoxische chronische Form; Fall 33 akute rheumatische Form) sogar eine auffallend schnelle Gerinnung des Blutes eintreten. Die Gerinnungszeit war geringer als der normale Grenzwert von 2 Minuten. Den gleichen Befund erhoben wir schliesslich in einem Falle von Ulcus ventriculi (Fall 30).

Wenn wir nach der Ursache oder, wie wir von vornherein sagen können, nach den Ursachen der so häufig angetroffenen mangelhaften, bezw. verlangsamten Gerinnungsfähigkeit des Blutes fragen, so werden wir so lange einer präzisen Beantwortung harren müssen, bis wir über die physiologischen Vorgänge der Blutgerinnung restlos aufgeklärt sind. Immerhin gestatten unsere heutigen Kenntnisse über den Gerinnungsvorgang, der oben bezeichneten Fragestellung näher zu treten.

Der wichtigste Faktor bei der Gerinnung ist die Gegenwart einer genügenden Menge von Fibrinogen. Das Fibrinogen wird, wie heute allgemein angenommen wird, hauptsächlich in der Leber produziert. Dafür spricht der höhere Fibringehalt der Vena hepatica gegenüber allen anderen Blutgefässen, dafür spricht das Absinken des Fibrinogengehalts im Blute und die Herabsetzung seiner Gerinnungsfähigkeit nach Exstirpation oder Ausschaltung der Leber mittels Eckscher Fistel (Doyon, Kareff u. a.) oder nach Schädigung der Leber durch Chloroform (Doyon) und insbesondere durch Phosphor (Corin und Ansiaux, Jacoby, Löb, Morawitz, Nolf u. a.). Auf die mangelhafte Fibrinproduktion in der Leber wird auch die bei Leberaffektionen zu beobachtende Verzögerung der Blutgerinnung bezogen (vgl. Nolf).

Eine zweite Produktionsstätte des Fibrinogens ist aller Wahrscheinlichkeit nach das Knochenmark. Deshalb gehen Leukozytose und Fibrinogenvermehrung so häufig parallel (Pneumonie, Polyarthritis, Erysipel, Peritonitis u. a.) als Ausdruck einer Knochenmarksreizung. Es wäre immerhin denkbar, dass unsere Befunde einer Gerinnungsverzögerung bei Anämien mit diesen Verhältnissen zusammenhängen.

Die Fibrinogenmenge ist allerdings nicht immer der Gerinnungsfähigkeit des Blutes proportional. So sieht man bei Pneumonie und bei akutem Gelenkrheumatismus ausgesprochene Vermehrung des Fibrinogens, während die Gerinnung sowohl bei Pneumonie (Dochez) wie bei akutem Gelenkrheumatismus (Rudolf und Cole) verzögert gefunden wird. Widal sagt über die akute Polyarthritis folgendes: „La coagulation du sang est d'autant plus retardée, le réticulum fibrineux d'autant plus riche et composé de fibrilles d'autant plus épaisses, et le nombre des globules

blancs est d'autant plus élevé, que le rhumatisme est plus aigu et plus intense." Also können sogar Leukozytose, Fibrinogenvermehrung und Gerinnungsverzögerung einander parallel gehen. Die Erklärung dieser Verhältnisse wird in der Produktion des sogen. Antithrombins durch die Leber gesucht. Vermehrung des Fibrinogens erzeugt vermehrtes Antithrombin (Dochez). Das in der Leber gebildete Antithrombin lässt sich, wie Billard und Doyon feststellten, durch Chloroform extrahieren, es wird nach Doyon von den Zellkernen geliefert, ist hitzebeständig, wird durch Säure und Alkohol gefällt, ist in leichten Alkalien löslich, gibt die Biuretreaktion und enthält C, N und P. Das Antithrombin lässt sich auch mittels Durchströmung der Leber mit physiologischer, namentlich aber mit chloroformhaltiger NaCl-Lösung gewinnen. Die Ungerinnbarkeit des Blutes im anaphylaktischen Shock wird auf eine Ausschwemmung von Antithrombin aus der Leber zurückgeführt (Nolf). Doyon sah auch unter dem Einflusse von Pepton, ferner von Atropin, Galle, gallensauren Salzen u. a. eine mit dem Leberantithrombin identische Substanz im Blute auftreten, deren Vorhandensein die Gerinnungshemmung zur Genüge erklärt. Kottmann glaubte, das Antithrombin sei identisch mit Salzen, speziell mit Kochsalz, und suchte die Gerinnungshemmung bei Nephritis und Morbus Basedowii durch die höhere Salzkonzentration im Blute zu erklären. Es ist wohl zweifellos, dass es sehr verschiedene gerinnungshemmende Substanzen im Organismus geben dürfte, über deren Natur wir vorderhand nicht orientiert sind. So konnte Doyon auch aus Milz und Pankreas eine dem Antithrombin der Leber ähnliche gerinnungshemmende Substanz gewinnen.

Zur Erklärung der Gerinnungshemmung bei Störungen der inneren Sekretion und bei Status hypoplasticus werden wir jedenfalls nach anderen Momenten suchen müssen. Wenigstens besitzen wir keinerlei Anhaltspunkte dafür, dass Abweichungen von der Norm im Fibrinogen- oder Antithrombingehalt des Blutes bei diesen Zuständen in Betracht kommen könnten, wenn auch Kottmann und Lidsky bei Myxödem Fibrinvermehrung, bei Basedow Fibrinverminderung gefunden haben. Dadurch wird die verschiedene Beschaffenheit der Gerinnsel, nicht aber die bei beiden Zuständen von uns beobachtete Gerinnungsverzögerung erklärt.

Die Momente, welche demnach noch zur Erklärung herangezogen werden müssen, sind Anomalien in der Bildung des Fibrinfermentes, also Anomalien des Thrombogens (Prothrombins), der Thrombokinase (zymoplastischen, thromboplastischen Substanzen) und des Kalziumgehaltes.

Man könnte zunächst an Störungen des Kalziumstoffwechsels als Ursache für die Gerinnungsverzögerung bei Blutdrüsenerkrankungen denken, auch die gesteigerte nervöse Erregbarkeit der Neuropathen könnte vielleicht mit einem Kalziummangel in Beziehung stehen. Doch wird man diese Annahme für unwahrscheinlich halten, wenn man bedenkt, dass die Kalziumstoffwechselbeeinflussung bei den mannigfachen Blut-



drüsenaffektionen durchaus nicht einheitlich und gleichsinnig ist und dass die Gerinnungsverzögerung durch eine Kalziumzufuhr, wie wir später sehen werden, nicht ohne weiteres immer behoben werden kann.

Ein wichtiger Faktor bei der Blutgerinnung sind die Blutplättchen, wenn wir auch über ihre Bedeutung nicht näher orientiert sind. Wie indessen schon Pratt nachgewiesen hat, fanden auch wir keine konstante Beziehung zwischen Gerinnungszeit und Plättchenzahl.

Wenn wir also schliesslich auf Anomalien des Thrombogens und der Thrombokinase im Sinne von Morawitz rekurrieren, so kommen wir auf anderem Wege zu der schon oben auf Grund unserer Befunde angenommenen Wesensähnlichkeit zwischen der idiopathischen Gerinnungsschwäche der Hämophilie und der symptomatischen Gerinnungsverzögerung bei Störungen der inneren Sekretion und bei hypoplastischer Konstitution im weitesten Sinne des Wortes. Ist ja auch abgesehen von der Lymphozytose bei Hämophilen wiederholt über allerhand Zeichen minderwertiger Organanlage berichtet worden. Das Wesen der Hämophilie wird heute in einer mangelhaften gerinnungsbefördernden Kraft der Blut-, wahrscheinlich auch der Gefässendothelzellen, vielleicht auch aller anderen Körperzellen erblickt. Es handelt sich um eine kongenitale Minderwertigkeit, um eine chemische und zwar fermentative Abartung des Protoplasmas (Sahli, Morawitz und Lossen, Kottmann und Lidsky, Gressot), die nach den Anschauungen Morawitz' einen Mangel an Thrombokinase bedingt. Wenn wir eine analoge Erklärung auch für die Gerinnungshemmung bei Störungen der inneren Sekretion und bei Status hypoplasticus annehmen, so haben wir ausser kongenitalen Anomalien auch Störungen der fermentativen Vorgänge im Organismus vor Augen, die erworben und durch die Blutdrüsenaffektion direkt hervorgerufen sind.

Die Natur der von Morawitz als Ferment aufgefassten Thrombokinase, von Alex. Schmidt als zymoplastische Substanzen bezeichneten Stoffe ist nicht genau geklärt. Eine Gruppe derselben ist indessen in letzter Zeit durch Howell und durch Zak als Lipoide und speziell als Phosphatide charakterisiert worden. Zak fand, dass eine Verminderung der Lipoide des Oxalatplasmas zu Gerinnungsverzögerung, bezw. Aufhebung der Gerinnung führt und dass der Ersatz der normalen Plasmalipoide durch Phosphatide eines anderen Organs die gerinnungsbeschleunigende Wirkung der normalen Plasmalipoide gleichfalls zur Folge hat. Substanzen (Alkaloide), welche Lezithin fällen, wirken gerinnungshemmend, ebenso kann fermentative Spaltung der Plasmalipoide zu Ungerinnbarkeit des Plasmas führen. Auf einer analogen unspezifischen Lipoidwirkung scheint auch die von Kiutsi festgestellte gerinnungsfördernde Eigenschaft des Corpus luteum-Extraktes zu beruhen. Es liegt nahe, diese Verhältnisse auch bei unserer Fragestellung zu berücksichtigen. Zahlreiche Untersuchungen über den Lipoidgehalt des Blutes (vgl. Bauer und Skutetzky) lehrten jedoch, dass Individuen mit ausserordentlich hohen

Lipoidwerten wie Nephritiker, Leberkranke, Gravide u. a. gerade entgegen der Erwartung eine verzögerte Blutgerinnung aufweisen. Allerdings sei hervorgehoben, dass in solchen Fällen vor allem eine Cholesterinämie vorliegt (Chauffard, Widal und deren Mitarbeiter), während die gerinnungsfördernde Kraft nach Howell und Zak gerade den Phosphatiden zukommt. Anhaltspunkte dafür, dass die mangelhafte Gerinnbarkeit des Blutes bei Störungen der inneren Sekretion auf einem herabgesetzten Lipoidgehalt des Blutes beruhen könnte, haben wir jedenfalls auf Grund unserer bisherigen Untersuchungen nicht gewonnen, wenn auch vielleicht der Zusammenhang mit der Lymphozytose des Blutes eine derartige Annahme nahelegt. Wissen wir doch durch die Untersuchungen Bergels, dass die Lymphozyten Träger eines fettspaltenden Fermentes sind. Es wäre also immerhin denkbar, dass eine Blutlymphozytose in vivo ähnlich wirkt wie der Zusatz von Lipase zum Oxalatplasma in vitro, der nach Zak die Gerinnung hemmt. Trotzdem spricht aber schon die nicht vollkommene Konstanz in der Koinzidenz von Lymphozytose und mangelhafter Gerinnbarkeit gegen die Annahme, dass die letztere ausschliesslich mit der Vermehrung der Lymphozyten in Zusammenhang zu bringen wäre.

Wie bereits oben hervorgehoben wurde, orientieren uns die mannigfachen Methoden der Gerinnungsbestimmung des Blutes nicht alle über den gleichen Vorgang. Die einen zeigen den ersten Beginn, die anderen den Schluss der Gerinnung, manche aber irgendeinen Zeitpunkt an, der zwischen Beginn und Ende der Gerinnung gelegen ist. Zu diesen letzteren Methoden gehört die Fuldsche, indem durch sie gerade jener Zeitpunkt fixiert wird, wo ein zur Fixation des Bleikügelchens eben ausreichend starkes Gerinnsel gebildet ist. Daraus ist aber auch schon ersichtlich, dass die Fuldsche Methode nicht die reine Gerinnungsgeschwindigkeit, sondern in gewissem Grade auch die produzierte Fibrinmenge anzeigt, und diese beiden müssen nach unseren früheren Erörterungen nicht immer einander parallel gehen. Durch diese Tatsache wird die Verwendbarkeit der Fuldschen Methode in keiner Weise geschmälert, da sie uns, wie schon oben betont, klinisch verwertbare relative Vergleichswerte liefert. Diese Tatsache zeigt aber — und darauf kommt es uns an —, dass Untersucher, die mit im Prinzip differenten Methoden arbeiten, nicht zu denselben Resultaten gelangen können.

Wir selbst machten, um dieses theoretische Postulat auch praktisch auf die Probe zu stellen, eine Reihe von Versuchen mit der sehr einfachen Methode von Riebes. Der zu untersuchende Blutstropfen wird hierbei in die mit Olivenöl ausgefüllte Höhlung eines gehöhlten Objektträgers gebracht, und nun wird in gewissen Zeitabständen ein fein ausgezogener Glasstab durch den Blutstropfen von unten her hindurchgeführt. Die Methode gibt den ersten Beginn der Gerinnung an, indem

dann der erste Fibrinfaden an dem Glasstab haften bleibt. Mit dieser Methode konnten wir nun nicht immer die gleichen Differenzen in der Gerinnungszeit verschiedener Individuen konstatieren, wie sie aus Untersuchungen der gleichen Individuen mittels der Fuldschen Methode klar hervorgingen. Hingegen konnten wir beispielsweise die Befunde von den Veldens bezüglich der Gerinnungsbeschleunigung nach Kälteapplikation (Eisbeutel) oder nach Adrenalindarreichung per os mit der Riebesschen Methode bestätigen, während das Fuldsche Verfahren uns keine Differenz vor und nach Kälteapplikation oder Adrenalinzufuhr anzeigte. Allerdings war hier das eine bemerkenswert, dass nach der Applikation die Exkursionen des Bleikügelchens sehr rasch auffallend klein wurden, wenn sie auch zur selben Zeit plötzlich sistierten wie vor der Applikation. Diese Beobachtung deutet also gleichfalls auf einen rascheren Eintritt der Gerinnung hin.

Denk und Hellmann, die mit der Wrightschen Methode arbeiteten, sahen nach Verabreichung von Calcium lacticum eine Beschleunigung, nach Genuss von reichlichen Mengen Zitronensäure eine Verzögerung der Gerinnung auftreten. Schultz, der sein eigenes Verfahren verwendete, konnte keinen Einfluss von Kalzium oder Zitronensäure auf die Gerinnung feststellen. Wir selbst sahen mit der Fuldschen Methode unter 4 Versuchen mit Calcium lacticum zweimal eine Beschleunigung auftreten, zweimal blieb der Effekt aus. Unter 4 Versuchen mit Zitronensäure bzw. Zitronenlimonade sahen wir nur einmal eine Verzögerung der Gerinnung folgen, dreimal war die Gerinnungszeit vor und nach Genuss der Zitronensäure gleich.

Eine zweite Methode, mit der wir Vergleichsuntersuchungen anstellten, ist die von Mc. Gowan. Das Blut wird in eine Glaskapillare aufgesogen, von der in gewissen Zeitabschnitten kleine Stückchen abgebrochen werden. Die Gerinnung ist eingetreten, wenn sich zwischen den zwei Bruchstücken der Kapillare das erstemal ein Fibrinfaden ausspannt. Auch mit dieser Methode erhielten wir nicht dieselben Ergebnisse wie mit der Fuldschen. Bemerkenswert ist jedenfalls, dass der oben beschriebene Fall von Hämophilie (Fall 9 Gruppe Hypothyreosen) nach diesem Verfahren gleichfalls eine enorme Gerinnungsverzögerung aufwies, so dass der Eintritt der Gerinnung nicht einmal festgestellt wurde.

Zusammenfassung.

Mit der Fuldschen Methode zur Bestimmung der Gerinnungszeit des Blutes findet man fast konstant eine Verzögerung der Gerinnung bei Kropfigen, ohne Rücksicht auf den Funktionszustand ihrer Schilddrüse. Hypothyreosen (Kretins und Kretinoide) zeigen in der Regel die Verzögerung der Blutgerinnung ausgesprochener als Thyreotoxikosen. Die Bestimmung der Gerinnungszeit des Blutes ist nicht geeignet, zwischen

Hyper- und Hypothyreosen zu unterscheiden. Eine Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes kommt ausserordentlich häufig auch bei anderen, verschiedenartigen Alterationen des Blutdrüsensystems sowie bei allgemeiner Neuropathie und Status hypoplasticus vor. Bei allen diesen Zuständen koinzidiert die herabgesetzte Gerinnungsfähigkeit sehr häufig mit einer Lymphozytose bzw. Mononukleose und eventuell auch Eosinophilie des Blutes.

Nach Strumektomie und Thymusresektion sahen wir in 3 Fällen die erheblich herabgesetzte Gerinnungsfähigkeit des Blutes besser werden. Thyreoidindarreichung in nicht zu hohen Dosen kann in gewissen Fällen eine Gerinnungsbeschleunigung zur Folge haben. In einem Fall von Hämophilie mit thyreogenem Infantilismus wurde die praktisch nahezu fehlende Gerinnbarkeit unter Thyreoidinbehandlung ganz bedeutend gebessert. Während vorher das Blut nach 14 Stunden noch nicht geronnen war, wurde durch die Thyreoidinbehandlung der Wert von 12 Minuten für die Gerinnungszeit erreicht.

Die Erklärung für die Gerinnungsverzögerung des Blutes bei Störungen der inneren Sekretion und bei Status hypoplasticus dürfte sich im Prinzip mit der Erklärung der mangelhaften Gerinnbarkeit bei Hämophilie decken und wahrscheinlich in einer Anomalie fermentativer Prozesse zu suchen sein.

Eine Verlängerung der Gerinnungszeit beobachtet man ausserdem bei Nephritis, bei verschiedenen Anämien und bei Leberaffektionen.

Die mit im Wesen verschiedenartigen Methoden ausgeführten Untersuchungen über die Gerinnungszeit des Blutes liefern unter Umständen differente Resultate, da bei den verschiedenen Verfahren stets nur gewisse Einzelfaktoren des komplizierten Gerinnungsvorgangs Berücksichtigung finden.

Literatur.

1) Adler, L., Arch. f. Gynäkol. 1912. Bd. 95. S. 349. — 2) Bachrach und Tittinger, Wiener klin. Wochenschr. 1911. Nr. 11. S. 394. — 3) Bauer und Hinteregger, diese Zeitschr. 1912. Bd. 76. H. 1 u. 2. — 4) Bauer u. Skutetzky, Wiener klin. Wochenschr. 1913. — 5) Bergel, S., Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 2. 1910. Nr. 32. 1912. Nr. 12. — 6) Billard, Compt. Rend. Soc. de Biolog. 1912. T. 72. p. 203. — 7) Borchardt, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1912. Bd. 106. S. 182. — 8) Caro, Berliner klin. Wochenschr. 1912. — 9) Carrière, Congrès de méd. Paris 1907. — 10) Cathala, Franz. Gynäkologenkongress. Paris. Dez. 1912. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1913. Nr. 10. S. 639. — 11) Combemale und Gaudier, zit. nach Perrin, M., Les sécrétions internes. Leur influence sur le sang. Paris 1910. — 12) Corin und Ansiaux, zit. nach Nolf. — 13) Dejace, zit. nach Perrin (vide Combemale). — 14) Denk und Hellmann, Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1909. Bd. 20. S. 220. — 15) Dirks, Archiv f. Gynäkol. 1912. Bd. 97. H. 3. — 16) Dochez, Journal of experim. med. 1912. Vol. 16. p. 693. — 17) Doyon, Journ. de physiol. et de pathol. génér. 1912. T. 14. p. 229. — 18) Falta, W., Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1912. Bd. 107. — 19) Fuld und Schle-



singer, Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 28. S. 1323. — 20) Fuller, zit. nach Perrin (vide Combemale). — 21) Gressot, diese Zeitschr. 1912. Bd. 76. H. 3 u. 4. — 22) Guggenheimer, Deutsch. Archiv f. klin. Med. 1912. Bd. 107. H. 5 u. 6. — 23) Hertoghe, zit. nach Lévi-Rothschild, Corps thyroïde. Paris 1911. — 24) Holmgren, J., Münchner med. Wochenschr. 1912. Nr. 42. S. 2281. Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 5. S. 217. — 25) Howell, H. W., Americ. journ. of physiol. 1912. Vol. 31. p. 1. — 26) Jacobi, zit. nach Nolf. — 27) Keller, R., Archiv f. Gynäkol. 1912. Bd. 97. H. 3. — 28) Kiutsi, Monatschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1912. Bd. 36. S. 399. — 29) Klose, Lampé und Liesegang, Bruns' Beitr. z. klin. Chirurgie. 1912. Bd. 77. S. 683. — 30) Kocher, Th., Ergebn. d. Chir. u. Orthop. III. 1911. Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 27 u. 28. — 31) Kottmann und Lidsky, Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 1 und diese Zeitschr. Bd. 71. H. 5 u. 6. — 32) Kunika, Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. 1912. Bd. 117. — 33) Labbé, M., Congrès de méd. Paris 1907. — 34) Leclerc und Chalier, Lyon méd. 1912. T. 119. p. 589. — 35) Löb, zit. nach Nolf. — 36) Mc. Gowan, zit. nach Keller. — 37) Merklen und Walther, Soc. méd. des hôpit. Paris 1890. p. 859. — 38) Morawitz und Lossen, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1908. Bd. 94. — 39) Neu und Kreis, Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 46. S. 2441. — 40) Neusser, E. von, Zur Diagnose des Status thymicolymphaticus. Wien 1910. — 41) Nolf, Ergebn. d. inneren Medizin u. Kinderheilk. 1913. Bd. 10. S. 275. — 42) Perlsee, M., Sem. méd. 1907. p. 298. — 43) Pratt, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1903. Bd. 49. S. 299. — 44) Riebes, Münch. med. Woch. 1909. Nr. 38. S. 1958. — 45) Rosenfeld, Gynäkolog. Rundschau. 1910. Nr. 23. — 46) Royds-Jones, zit. nach Perrin (vide Combemale). — 47) Rudolf und Cole, Americ. journ. of medic. scienc. 1911. 4. — 48) Sahli, H., diese Zeitschr. 1905. Bd. 56. S. 264. — 49) Schlössmann, H., Bruns' Beitr. z. klin. Chirurgie. 1912. Bd. 79. S. 477. — 50) Schmidt, R., Medizin. Klinik. 1912. Nr. 15. — 51) Schultz, W., Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 1 u. 4. — 52) Siess u. Stoerk, Wiener med. Wochenschr. 1913. Nr. 18. — 53) Taylor, The monthly cyclop. 1905 und zit. nach Lévi-Rothschild (vide Hertoghe). — 54) von den Velden, R., Münch. med. Wochenschr. 1911. S. 184 u. 1035. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1912. Bd. 70. S. 55. Deutscher Kongress f. innere Mediz. 1912. — 55) Weil, E., Semaine médic. 1905 u. 1906. — 56) Weiss, H., Wiener klin. Wochenschr. 1910. Nr. 23. S. 839. — 57) Widal, F., Rhumatisme artic. aigu, in Gilbert-Thoinot, Traité de médecine. 1908. VIII. — 58) Zak, E., Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1912. Bd. 70. S. 27.

III.

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin in Kopenhagen
(Prof. K. Pontoppidan).

Untersuchungen über das Virus der Hühnerleukämie.

Von

V. Ellermann.

Als ich mich seinerzeit an Prof. Carl Hansen an der Königl. tierärztlichen und landwirtschaftlichen Hochschule in Kopenhagen wandte, um für die Arbeit über die Leukämie bei Tieren Material zu erhalten, geschah dies von der Betrachtung aus, dass die klinische Beobachtung sich trotz vieler Arbeit als nicht hinlänglich zur Erklärung der Natur der Krankheit erwiesen hatte, und dass das Experiment den einzig möglichen Weg bezeichne.

War die Leukämie eine Art Geschwulstbildung der blutbildenden Organe, so war es den Erfahrungen mit Geschwulsttransplantationen gemäss zu nichts nütze, die Krankheit an Tieren einer anderen Art zu verimpfen. Die Versuche, Leukämie von Menschen auf Tiere zu übertragen, waren ja auch immer misslungen. Es wäre auch von keinem Nutzen, an einem einzelnen oder an wenigen Tieren eine Verimpfung auszuführen, indem wie beim Mäusekrebs ein Unterschied der Empfänglichkeit obwalten könnte.

Wenn man die Leukämie für eine Infektionskrankheit hielt, wozu ich persönlich geneigt war, liessen sich ähnliche Betrachtungen geltend machen. Es musste somit das leitende Prinzip sein, eine spontane Leukämie von Tieren an einer hinreichenden Anzahl Versuchstiere derselben Art zu verimpfen. Ferner musste das Impfmaterial Zellen der blutbildenden Organe enthalten.

Ich hatte mir zunächst gedacht, die Versuche mit spontaner Leukämie bei irgendeinem kleineren Säugetier anzustellen; indessen machte Prof. Carl Hansen mich darauf aufmerksam, dass ein solches Material schwer zu beschaffen sei; dagegen würden nicht selten dem Laboratorium der Hochschule leukämische Hühner eingesandt.

Die Versuche, bei denen auf den Wunsch von Prof. Carl Hansen hin Assistent Oluf Bang mein Mitarbeiter wurde, betrafen somit die Hühnerleukämie und führten zu folgenden Ergebnissen: 1. Die Krankheit liess sich eine Reihe von Generationen hindurch auf gesunde Tiere über-

tragen. 2. Die Uebertragung war nicht durch das Vorhandensein von Zellen bedingt, auch die vollständig zellfreien Filtrate waren wirksam. Daraus folgerten wir, dass die Hühnerleukämie eine Infektionskrankheit sei.

Ich führe dies an, um zu zeigen, dass es kein reiner Zufall war, dass die Versuche gelangen. Im Gegenteil beruht das positive Resultat zum grossen Teil auf einer Reihe wohlbegründeter Schlüsse.

Es fragt sich nun: Ist diese Krankheit der Hühner tatsächlich eine Leukämie? Kann man die Ergebnisse ohne weiteres auf die Leukämie des Menschen übertragen?

Was die erste Frage betrifft, so besitzt die Krankheit meines Erachtens alles, worauf es ankommt, um den Namen Leukämie zu verdienen.

Die Leukämie des Menschen kennzeichnet sich, wie bekannt, wesentlich durch folgende Merkmale (ich sehe hier vorläufig von den pseudoleukämischen und anämischen Fällen ab):

1. Eine bedeutende Vermehrung der Leukozytenzahl des Blutes. Gleichzeitig treten qualitative Veränderungen im Blutbilde auf, indem entweder die Lymphozyten das Bild beherrschen (lymphatische Leukämie) oder unreife, granulierte Zellen, Myelozyten, in grosser Anzahl vorkommen (myeloide Leukämie).
2. Hyperplasie der blutbildenden Organe. Starke Schwellung der Milz und Lymphdrüsen. Das Mark der langen Knochen wird rot oder gräulich. Es treten in der Leber und den Nieren Zellinfiltrate auf, wodurch sich auch diese Organe vergrössern.
3. Der Verlauf der Krankheit ist chronisch und endet fast immer mit dem Tode.

Bei der Hühnerleukämie trifft man nun, von den auf den besonderen anatomischen Verhältnissen beruhenden Verschiedenheiten abgesehen, dieselben Erscheinungen an.

Die Leukozytenzahl steigert sich bedeutend, so dass man bis 600 000 Leukozyten pro Kubikmillimeter zählen kann. Gleichzeitig sind die qualitativen Veränderungen stark ausgesprochen: die polynukleären Formen nehmen prozentual ab, und es treten pathologische Formen, Myelozyten und grosse Lymphozyten, auf.

Die Milz ist meistens vergrössert; sie kann bis zehnmal so gross werden wie normal. Das Knochenmark bietet ausgesprochene Veränderungen dar, die sich durch Anhäufung von Leukozyten in den venösen Räumen und Abnahme der eigentlichen Markzellen zu erkennen geben. Schwellung der Lymphdrüsen findet man nicht vor, da den Hühnern diese Organe vollständig fehlen; dafür ist aber die Schwellung der Leber bei den Hühnern stärker ausgesprochen als beim Menschen. Die Krankheit hat einen chronischen Verlauf und endet fast immer mit dem Tode.



Schliesslich soll hervorgehoben werden, dass man bei der Hühnerleukämie ebensowenig wie bei der des Menschen Mikrobien nachweisen kann.

Meiner Ansicht nach genügen die angeführten Merkmale zur Bestimmung der Natur der Krankheit; aber ich werde später noch gewisse anatomische Verhältnisse besprechen, die die Auffassung der Krankheit als Leukämie noch mehr bestätigen.

Die von Bang und mir gewonnenen Resultate wurden durchaus bestätigt von zwei so ausgezeichneten Untersuchern wie H. Hirschfeld und M. Jacoby. Auch Ehrlich, der als höchste Autorität zu betrachten ist, erhielt ein Huhn zugesandt und erkannte die leukämische Natur der Krankheit an.

Jedoch sind andererseits Einwände gegen die Versuche und deren Deutung erhoben worden; die wichtigsten davon werde ich hier kurz anführen:

Schridde veröffentlichte 1908 eine Mitteilung über einige Versuche mit Einspritzung einer Emulsion gesunder Hühnerorgane an Hühnern. Er meinte ein Blutbild wie das der Hühnerleukämie hervorgerufen zu haben und stellte eine ausführliche Beschreibung in Zieglers Beiträgen in Aussicht. Diese ist jedoch noch nicht erschienen, obgleich seitdem 5 Jahre verstrichen sind, und im ganzen haben solche Versuche ja nur Bedeutung, wenn es gelingt, die eigentümlichen Organveränderungen zu erzeugen. Hiervon teilt Schridde aber nichts mit. Ich habe mich daher nicht dazu versucht gefühlt, in der Richtung besondere Versuche anzustellen, möchte aber doch anführen, dass man an Reihen von Hühnern Einspritzungen von Organemulsion ausführen kann, ohne Spuren von Blutveränderung zu erzielen — nämlich wenn das Material nicht virulent ist.

Skiba gibt (1909) zu, dass die spontane Erkrankung eine Leukämie sei, dagegen meint er, dass eine Uebertragung auf gesunde Hühner nicht dargetan sei, indem er die experimentelle Krankheit als eine Leukozytose betrachtet. Dies stützt er namentlich darauf, dass der experimentellen Krankheit die eigentlichen leukämischen Organveränderungen fehlen sollten. Diesen Behauptungen gegenüber habe ich hervorzuheben, dass die Blutveränderung bei der spontanen und der experimentellen Krankheit die gleiche und von der einer Leukozytose, wie man sie z. B. bei der Tuberkulose antrifft, ganz verschieden ist, und ferner, dass die Organveränderungen mitunter bei der experimentellen Krankheit ebenso hohe Grade erreichen wie bei der spontanen Erkrankung. Dies scheint namentlich bei einem langwierigen Verlauf der Fall zu sein.

Schliesslich hat 1910 in der Naturforscherversammlung in Königsberg Burckardt die Vermutung ausgesprochen, die sogenannte Hühnerleukämie sei nur eine besondere Form von Tuberkulose, und er hat

später (Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1912. Bd. 14) seine Untersuchungen ausführlich dargestellt. Er hält hier an seiner Vermutung fest, gibt aber zu, dass es ihm nie gelungen ist, durch Einspritzung von Tuberkelbazillen das eigentliche leukämische Blutbild hervorzurufen. Burckardt hat überhaupt im wesentlichen mit Tuberkulose gearbeitet. Sein einziger Leukämiefall war ein Huhn, das er von Hirschfeld und Jacoby erhalten hatte, und das gleichzeitig an Tuberkulose litt.

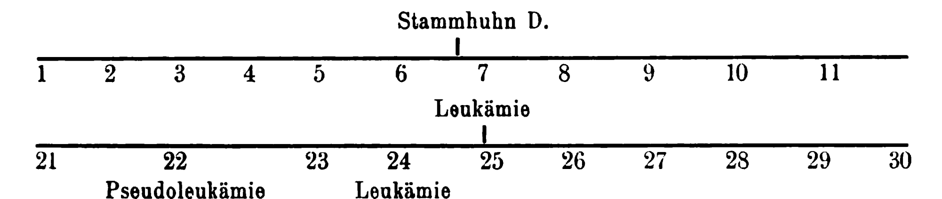
Die wesentlichen Einwände gegen die Hühnerleukämieversuche sind also: 1. dass die Krankheit gar keine Leukämie, sondern eine besondere Form von Tuberkulose sei (Burckardt), 2. dass die spontane Erkrankung möglicherweise eine Leukämie sei, dass aber die Uebertragung auf gesunde Tiere nicht bewiesen sei, indem die experimentelle Krankheit nur eine Leukozytose darstelle (Skiba).

Der Zweck der Versuche, über die ich hier berichten werde, war zunächst die Entscheidung der Frage über das Virus der Krankheit. Wie früher berührt, gelang es Bang und mir, in drei verschiedenen Versuchen die Krankheit mit Berkefeldfiltraten hervorzurufen. Im ersten Versuch wurden fünf Hühner geimpft; bei drei davon stellte sich die Krankheit ein. Im zweiten Versuch wurden gleichfalls fünf Hühner geimpft; eines davon erkrankte. Bei beiden Versuchen wurden die verhältnismässig dünnwandigen Lilliputkerzen, Berkefeld Nr. 12, benutzt. Beim dritten Versuch wurde ein grösseres, dickwandigeres Filter (Berkefeld Nr. 11) benutzt; aber auch hier war das Resultat positiv, indem die Krankheit sich bei einem von sechs geimpften Tieren einstellte.

Dies ist, was vorläufig von Filtratversuchen mit positivem Resultat vorliegt. Ausserdem haben wir einige wenige Versuche von anderen Untersuchern mit negativem Resultat. So haben Hirschfeld und Jacoby einen Versuch mit vier und einen Versuch mit zwei Tieren angestellt und Burckardt einen Versuch mit drei Tieren. Das negative Resultat dieser Versuche beruht vielleicht auf der geringen Anzahl der Versuchstiere.

Persönlich war ich davon überzeugt, dass die Filtratversuche für die Infektionstheorie einen Beweis abgaben, indem alle Zellen mit Sicherheit entfernt waren; dagegen war die Frage über die Grösse der Mikrobien nicht entscheidend beantwortet, obschon der vereinzelte Versuch mit einem recht dickwandigen Berkefeldfilter dafür sprach, dass man es mit einem unsichtbaren, filtrierbaren Virus zu tun hatte.

Mein erster experimenteller Stamm rührt von einem Huhn her, das mir Oktober 1911 gütigst von Prof. Carl Hansen überlassen wurde. Es hatte grosse Leber und Milz. Das Knochenmark war gräulich. Mikroskopisch bot es das typische Bild von Leukämie und namentlich keine Anzeichen von Tuberkulose dar. Eine Emulsion der Organe wurde an 10 anscheinend gesunden Hühnern verimpft.



Zwei von den Tieren musste ich schnell aussondern, da es sich herausstellte, dass sie an Tuberkulose litten. Ich diagnostizierte die Krankheit an der polynukleären Leukozytose und die Sektion ergab denn auch an beiden ausgesprochene tuberkulöse Veränderungen. Von den acht übrigen wurde nur ein Tier (Nr. 7) leukämisch. Die Blutveränderung war sehr ausgeprägt; die Sektion ergab aber, ausser den gewöhnlichen leukämischen Veränderungen, in der Leber mehrere käsige Knoten, die grosse Mengen von Tuberkelbazillen enthielten. Die histologische Untersuchung zeigte ein Bild, das eine Mischung von Leukämie und Tuberkulose darstellte.

Wenn man nun annehmen wollte, dass das Tier sowohl Tuberkulose als Leukämie hatte, indem es wie die beiden ausgesonderten Hühner im voraus tuberkulös war und durch die Impfung Leukämie bekam, müsste es gelingen können, die beiden Virusarten durch Filtration voneinander zu scheiden, indem das Virus der Leukämie durch das Filter passieren, die Tuberkelbazillen aber zurückgehalten werden sollten.

Zur Filtration wurde ein Porzellanfilter benutzt und das vollständig kristallklare Filtrat, das sich bei Aussaat auf Agar und in Bouillon als steril herausstellte, wurde 10 Hühnern eingespritzt. Eins von diesen Tieren (Nr. 24) erkrankte an einer Leukämie, ein anderes (Nr. 22) an einer Pseudoleukämie. Ein drittes (Nr. 25) hatte eine vorübergehende Anämie und starb später, ohne dass sich bei der Sektion etwas Bestimmtes nachweisen liess. Die sieben übrigen wurden nach angemessener Zeit geschlachtet und stellten sich als durchaus gesund heraus. Bei keinem der geimpften Tiere fand sich eine Spur von Tuberkulose, obschon das Impfmaterial sicherlich von Haus aus Tuberkelbazillen enthalten hatte. So wurden in der zur Herstellung der Emulsion benutzten Milz durch Mikroskopie Tuberkel nachgewiesen.

Der Versuch zeigt deutlich, dass das Virus der Leukämie von den Tuberkelbazillen geschieden werden kann, und dass es also zwei ganz verschiedene Krankheiten sind.

Ausser diesem Versuche habe ich noch einen anderen Versuch angestellt mit Material von einem spontanen Fall (Stamm E). Die Emulsion wurde durch ein Berkefeldfilter Nr. 12 filtriert und das Filtrat, das wie das vorige ganz klar und steril war, wurde acht Tieren eingeimpft; eins davon erkrankte und die Krankheit bot das Bild einer Leukanämie dar. Die Versuche mit diesem Stamm sind noch nicht abgeschlossen.



Meiner Meinung nach ist man berechtigt, aus diesen Versuchen zu schliessen:

1. dass die Hühnerleukämie nichts mit der Tuberkulose zu tun hat, indem die beiden Viri durch Filtration voneinander geschieden werden können;
2. dass das Virus der Hühnerleukämie zu den „unsichtbaren filtrierbaren Mikrobien“ gehört.

Ich hoffe später Gelegenheit zu bekommen, alle Einzelheiten dieser Versuche mitzuteilen. Bevor ich schliesse, möchte ich nur noch ein wichtiges Resultat der anatomischen Untersuchung dieser Fälle anführen. Es zeigte sich nämlich, dass in dem einen Falle (No. 7) grosse Ablagerungen von Myelozyten in den Organen vorkommen, welchen Zustand man als Myelose bezeichnet, während sich in einem Falle der nächsten Generation (Nr. 22) enorme Infiltrationen mit lymphatischen Zellen fanden, also eine Lymphomatose. Diese Beobachtungen wurden bestätigt teils durch Untersuchung einer Reihe spontaner Fälle, teils durch eine Revision des alten Materials. Es ergibt sich dasselbe Verhältnis wie bei der Leukämie des Menschen: man findet bald neugebildetes myeloides Gewebe, bald neugebildetes lymphatisches Gewebe. Ferner hat es sich gezeigt, dass das Blutbild zwei verschiedene Typen darbietet, einen myeloiden und einen lymphatischen. Der myeloide Typus, der sich durch zahlreiche Myelozyten und Uebergangszellen kennzeichnet, tritt in Gemeinschaft mit ausgesprochener Myelose der Organe auf. Der lymphatische Typus entspricht durchaus der lymphatischen Leukämie des Menschen, indem das Bild ganz von kleinen und grossen Lymphozyten beherrscht wird.

Es zeigt sich nun, dass der Typus in einer Generation myeloid und in der nächsten Generation lymphatisch sein kann, oder es können in derselben Generation sowohl myeloide als lymphatische Fälle vorkommen.

Durch diesen Nachweis von myeloiden und lymphatischen Fällen innerhalb desselben Stamms wird es wahrscheinlich, dass die beiden Leukämieformen beim Menschen Wirkungen ein und derselben Infektion sind.

Zusammenfassung:

1. Die Hühnerleukämie ist eine spezifische Infektionskrankheit und hat mit Tuberkulose nichts zu tun.
2. Das Virus ist filtrierbar.
3. Die Infektion verursacht bald myeloische bald lymphatische Krankheitsbilder.



IV.

Aus der medizinischen Universitätsklinik zu Rostock
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Martius).

Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel bei der perniziösen Anämie, mit Bemerkungen über den Eisenstoffwechsel überhaupt.

Von

Privatdozent Dr. **Queckenstedt,**
Oberarzt der Klinik.

Die Vorstellung, dass die perniziöse Anämie auf der Wirkung blutzerstörender Gifte beruhe, hat in den letzten Jahren durch das Studium der Bothriozephalusanämie festere Gestalt angenommen. Nachdem schon Schaumann und Tallqvist (73) mit der Aufschwemmung des breiten Bandwurms bei Hunden Anämie hatten erzeugen können, gelang es später Tallqvist (78), aus dem Bothriozephalus eine lipoide Substanz von starker hämolytischer Wirkung darzustellen. Da sich aus der Schleimhaut normaler Därme und aus malignen Tumoren ganz ähnliche Körper isolieren liessen, schien die Genese auch der primären perniziösen Anämie dem Verständnis näher gebracht. Freilich wurde die Hoffnung, auf dem richtigen Wege zu sein, wieder erheblich herabgemindert, als man in dem gefundenen Lipoid den Cholesterinester der Oelsäure erkannte. Oelsäure und ihre Seifen entstehen normalerweise im Darm; daraus folgt, dass der breite Bandwurm nicht wohl durch Produktion von Oelsäure, sondern höchstens durch Vermittelung ihrer Giftwirkung Anämie verursachen könnte. Niemand wird aber leugnen, dass damit die Bedeutung der Oelsäure überhaupt in Frage gestellt wird.

Wenn trotzdem die Lipoidtheorie richtig ist und auch für die kryptogenetische Anämie gilt, so würde damit eine schon früher von Schaumann (72) geäusserte Ansicht bestätigt, dass eine allgemein verbreitete und sonst unschädliche Substanz nur bei gewissen „disponierten“ Personen ihre Giftwirkung entfaltet. Schaumann war gerade durch den Vergleich mit der Bothriozephalusanämie zu jener Anschauung gekommen. An der Bothriozephalusanämie erkrankt ja immer nur ein sehr kleiner Teil aller Wurmträger und Schaumann hat dementsprechend bereits damals auch für sie die Bedeutung der Disposition hervorgehoben. Neuerdings (71) hat er dies noch schärfer betont und Beweise für die Wichtigkeit insbesondere der konstitutionellen Disposition beigebracht. Der Ueberzeugungskraft seiner Argumente: dem Nachweis degenerativer Mo-



mente in der Aszendenz, dem familiären Auftreten, der Fortdauer oder Wiederkehr der Krankheit trotz Abtreibung des Wurms in einem recht hohen Prozentsatz der Fälle, kann man sich nicht entziehen, und die Gültigkeit ähnlicher Ueberlegungen für die genuine Anämie ist ohne weiteres wahrscheinlich. Noch schärfer haben einzelne andere Autoren die Disposition als das Wesentliche, ja als das allein Ausschlaggebende bei der Entstehung der perniziösen Anämie hingestellt, z. B. Bloch (5), der selbst das Vorhandensein des Wurms bei der Bothriozephalusanämie nur als zufällig ansieht und die perniziöse Anämie durch angeborene Asthenie des blutbildenden Apparates bedingt sein lässt.

Hält man an der Theorie einer chronischen Vergiftung, für die viele, hier nicht zu erörternde Gründe sprechen, fest, so ist der Sitz der Disposition auch noch anderswo als im Knochenmark denkbar, bei Annahme der Lipoidhypothese also etwa in einer Störung der Fettverdauung oder mangelhaften antihämolytischen Eigenschaften des Blutserums. Sucht man sie aber selbst dann in den geformten Blutelementen und seinen Bildungsstätten, so fragt es sich, ob man sie sich mehr im Sinne ungenügender Regeneration oder der Produktion hinfälligen Materials wirkend zu denken hat, und die Antwort auf diese Frage hängt mehr oder minder davon ab, ob bei der Pathogenese der perniziösen Anämie überhaupt der erhöhte Blutzerfall oder die Knochenmarkserkrankung mehr im Vordergrunde steht. Hier bestehen bekanntlich noch völlig entgegengesetzte Ansichten. Während die einen in der gesteigerten Hämolyse das Wesentliche und in den Knochenmarksveränderungen lediglich eine besonders modifizierte, vielleicht extremste Form der Regeneration sehen (Hunter, Grawitz, z. T. auch Tallqvist), halten andere die „Myelopathie" für die primäre Folge spezifischer Einwirkung auf das Knochenmark, das in seinem Proliferationstypus dadurch verändert, wohl auch verlangsamt werde (Ehrlich und seine Schule). Einzelne Autoren wie Schaumann (72) nehmen eine doppelt bedingte Ueberfunktion des Knochenmarks, eine solche durch die Regeneration und eine infolge eines toxischen Proliferationsreizes an.

Der Lösung aller der damit sich ergebenden Probleme würde man ein gutes Stück näher kommen, wenn es gelänge, genauere Vorstellungen über die Grösse des bei der perniziösen Anämie stattfindenden Blutzerfalls zu gewinnen. Die verschiedene Einwirkung desselben auf das Blutbild und den Krankheitsverlauf bei den verschiedenen Kranken und im Vergleich zu Gesunden würde vielleicht auch ein Mittel an die Hand geben, die bisher nur klinisch erschlossene Disposition bis zu einem gewissen Grade durch Maass und Zahl auszudrücken.

Nun ist die Grösse des Blutzerfalls freilich schon unter normalen Verhältnissen nur ungenügend bekannt. Dies würde nicht hindern, seine Vermehrung oder Verminderung zu beurteilen, wenn es möglich wäre,



die **Zerfallsprodukte**, die zum Zerfall in einem bestimmten Verhältnis stehen müssen, ihrer Menge nach zu bestimmen oder abzuschätzen. Hierfür käme zunächst der eisenfreie Teil des Blutfarbstoffs in Frage, also der Gallenfarbstoff, seine Abkömmlinge und Abbauprodukte. Die Chemie dieser Körper ist noch so unentwickelt, dass an ihre quantitative Bestimmung vorläufig nicht zu denken ist. Eine zweite Möglichkeit, auf den Blutzerfall zu schliessen, ergäbe sich, wenn man die frei werdende **Eisenmenge** oder einen aliquoten Teil davon messen könnte. Es wäre zu untersuchen, ob mit erhöhtem oder herabgesetztem Blutzerfall vermehrte oder verminderte Eisenmengen in die Zirkulation und die Ausscheidungswege gelangen, und umgekehrt, ob sich aus der Ausscheidung Rückschlüsse auf jenen ziehen lassen.

Ausscheidungsweg für das Eisen ist bekanntlich in erster Linie der Darm, in viel geringerem Grade die Niere. Während aber das Koteisen eine komplizierte Grösse ist, liegen im Urin die Verhältnisse insofern erheblich einfacher, als die Niere lediglich Ausscheidungsorgan ist. Falls die Eisenausscheidung im Harn annähernd in einem bestimmten Verhältnis zum Abbau eisenhaltiger Gewebe steht, müsste sich dieser hier in verkleinertem Massstabe abbilden.

Diese Erwägungen gaben mir Veranlassung, bei mehreren Fällen von perniziöser Anämie die Eisenausscheidung zunächst im Urin zu verfolgen. Um alle Zufälligkeiten auszuschliessen, die innerhalb kurzer Fristen das Harneisen beeinflussen können, kamen von vornherein nur möglichst lange durchgeführte Untersuchungen in Betracht.

Als Methode benutzte ich für die Eisenbestimmung im Urin sowohl wie später im Kot meist die von **Neumann** (56, 57) angegebene.

Diese Methode besteht bekanntlich darin, dass man die durch feuchte Veraschung gewonnene Aschenlösung mit einem sog. Zinkreagens, das Zinksulfat und Natriumphosphat enthält, versetzt und dann durch Zufügen von Ammoniak Zinkammoniumphosphat ausfällt, welches das Eisen, falls seine Menge 5—6 mg nicht überschreitet, quantitativ mitreisst. Die schwach salzsaure Lösung des Niederschlags wird titriert. Diese Methode, die bis vor kurzem als die beste galt, hat für die Untersuchung gewisser Materialien recht enge Grenzen, und ihre Handhabung ist durchaus nicht ohne Schwierigkeiten. Obwohl letztere eigentlich jedem entgegentreten müssen, der mit der Methode längere Zeit arbeitet, werden sie merkwürdigerweise von den wenigsten Autoren erwähnt. In der Hauptsache liegen sie in Mängeln, die der Jodometrie geringer Eisenmengen anhaften. Der Zweck, durch die Fällung mit Zinkammoniumphosphat die Beimischung störender Salze in der schliesslich zu titrierenden Lösung fernzuhalten, wird nämlich häufig nur unvollkommen erreicht. Bei Substanzen, die viel Erdalkalien enthalten, wie z. B. Kot und besonders auch Milchkot, werden diese durch das Ammoniak als Phosphate mitgefällt und bringen so Phosphorsäure in die Lösung. Die Phosphorsäure beeinflusst aber bei einer gewissen Menge die Entbindung des Jods derart, dass die Resultate mehrerer Parallelanalysen weit auseinander gehen und als offenkundig unrichtig nicht zu brauchen sind. Man darf infolgedessen, um das zu vermeiden, von den betreffenden Substanzen nur wenig veraschen, von trocknem Milchkot nur 3—4 g. Das ist zweifellos ein Mangel, wenn



bei geringem Eisengehalt der Substanz möglichst grosse Mengen (nach Neumann am besten mit einem Gesamteisengehalt von 2—3 mg) verbrannt werden sollen, um den Analysenfehler auf das kleinstmögliche Mass herabzumindern. Bei den meisten Urinen kommt dieser Mangel allerdings nicht in Betracht, falls nicht mehr als 500 bis 1000 ccm verascht werden, und die Kontrollen stimmen hier im allgemeinen gut überein. Aber auch bei sorgfältigstem Vorgehen und bei Berücksichtigung der von Neumann vernachlässigten Jodkonzentration betragen die Differenzen zweier Kontrollanalysen bis zu einem Dezimilligramm und gelegentlich etwas darüber; in diesem Werte dürfte nach meinen Erfahrungen (übrigens auch theoretisch) die Fehlergrenze der Methode liegen. Manchmal bekommt man freilich auch in relativ salzarmen Lösungen Resultate, die weit auseinander gehen, ohne dass man den Grund dafür angeben kann. Ich habe mich bemüht, etwa noch anderswo steckende Fehlerquellen aufzufinden; doch ist ein unerkanntes Verlorengehen von Eisen durch die vorgesehenen Kontrollen der Filtrate und dergleichen eigentlich ausgeschlossen. Höchstens könnte man daran denken, dass bei zu häufigem und zu lange fortgesetztem Auswaschen des Zinkniederschlags Eisen in kolloidale Form übergeht und so das Filter passiert. Im allgemeinen dürfte dieser Vorgang keine grosse Rolle spielen, wie die guten Resultate bewiesen, die ich erhielt als ich Lösungen nach der Neumannschen Fällungsmethode herstellte, aber mit der kürzlich von Jahn (29) ausgearbeiteten Titanmethode titrierte.

Die Titanmethode habe ich dann seit ihrer Bekanntgabe fast ausschliesslich benutzt. Ihr Prinzip beruht darauf, dass Ferrieisen in saurer Lösung, unter Benutzung von Rhodan als Indikator, durch überschüssiges Titantrichlorid mit ermitteltem Titer in Ferroeisen übergeführt und dann mit Ferrisalz bis zum Wiedererscheinen der Rhodanreaktion zurücktitriert wird. Diese Methode bietet nach den sehr sorgfältigen Feststellungen Jahns erhebliche Vorteile. Man kann das Eisen in saurer Lösung titrieren, so dass die bei einer grösseren Zahl von Proben sehr zeitraubende Arbeit des Filtrierens wegfällt; ferner ist man in der Wahl der zu verbrennenden Substanzmenge unbeschränkt, da beigemischte Salze nicht stören und kleine wie grosse Eisenmengen gleich gut bestimmt werden können. Den Vorteilen gegenüber kommt die etwas komplizierte Apparatur, die Titrierung unter Kohlensäureatmosphäre und die Ueberschichtung der leicht oxydablen Titanlösung mit Wasserstoff kaum als Nachteil in Betracht.

Da die Herstellung einer grösseren Zahl von Verbrennungen eine recht zeitraubende Arbeit darstellt, so sind vielleicht einige Angaben über die Technik und die Modifikationen, die sich mir zur Ersparung von Zeit und Aufsicht bewährt haben, gerechtfertigt.

Neumann versetzt den Urin mit dem zehnten Teil Salpetersäure und lässt ihn in kochende konzentrierte Salpetersäure einfliessen, wobei er das Volumen möglichst konstant hält. Das Eingeengte verascht er dann, indem er zunächst eine geringe Menge von Schwefelsäure-Salpetersäuregemisch zu gleichen Teilen zufügt und dann, nachdem die Hauptreaktion vorüber ist, kleine Portionen Säuregemisch bis zum Ende der Veraschung zufügt. Dieses Verfahren hat mehrere Nachteile. Zunächst habe ich von der Verwendung reichlicher Salpetersäuremengen beim Einengen keinen Vorteil gesehen; es wurde hinterher zur Veraschung nicht weniger Säuregemisch gebraucht als nach der einfachen Einengung des etwa mit 2 pCt. Salpetersäure versetzten Urins im Rundkolben. Ich trieb die Einengung so weit, dass der erkaltete Rückstand zu einem festen oder halbfesten Kuchen erstarrte. Die portionsweise Zuführung des Säuregemisches bei der Verbrennung bringt es mit sich, dass gelegentlich zu viel Schwefelsäure in die Aschenlösung kommt, während nur nötig wäre, das Oxydationsmittel, die Salpetersäure, zur Unterstützung der bereits genügend vorhandenen

Schwefelsäure weiter hinzuzufügen. Aron (2) hat deshalb bereits empfohlen, nach dem Beginn der Veraschung mit Säuregemisch nur noch Salpetersäure einfliessen zu lassen. Da die Schwefelsäure die Hauptverbrennung besorgt und die Salpetersäure nur als Oxydationsmittel wirkt, habe ich von vornherein nur die erstere, und zwar gleich in der Menge, wie sie erfahrungsgemäss für die Verbrennung ausreicht, in den Kolben gegeben und dann durch eine (schon vorher eingehängte) heberförmige, kapillar endende Glasröhre aus einem Glaszylinder kontinuierlich Salpetersäure eintropfen lassen; auf diese Weise wurden im Kjeldahlgestell jedesmal 6 Veraschungen gleichzeitig vorgenommen. Abgesehen davon, dass hierdurch die Belästigung durch die Säuredämpfe auf ein Minimum reduziert wird, zeigt der so geleitete Verbrennungsvorgang eine Reihe von Vorzügen: Die Verbrennung muss um so energischer werden, je höher die Temperatur ist; und je weniger Salpetersäure in dem Gemisch vorhanden ist, um so mehr nähert sich die Temperatur dem Siedepunkt der Schwefelsäure. Bei zu starker Konzentration freilich tritt die verkohlende Wirkung der Schwefelsäure, besonders zu Beginn der Verbrennung, derart ungünstig in die Erscheinung, dass die Substanz sich aufbläht, eventuell zum Kolben herausgetrieben und auch wegen der mangelhaften Mischung dem Einfluss des Säuregemisches weniger zugänglich wird. Bei zu raschem Zufliessen der Salpetersäure dagegen wirkt diese wegen der Verdünnung als Verbrennungshindernis und verdampft grösstenteils, ohne zur Wirkung zu kommen; man braucht dann viel mehr als bei gut geleiteter Verbrennung. Letztere wird also, wie ersichtlich, durch richtige Abstimmung von Flammengrösse und Tropfzeit der Kapillare erreicht. Am besten bewährte sich mir eine Zuflussgeschwindigkeit, die für den Kubikzentimeter HNO_3 etwa eine Minute oder etwas mehr betrug; auf diese Weise konnte der Rückstand von $^3/_4$—1 Liter Harn mit 30 ccm Schwefelsäure und 40—50 ccm Salpetersäure in etwa einer Stunde glatt verbrannt werden. In wenig abgeänderter Form ist diese Modifikation auch für Verbrennung von Trockenkot ausserordentlich gut brauchbar. Am schwierigsten gestaltet sich die Veraschung grosser Quantitäten Milch, bei der man auch nach vorheriger Einengung mit Salpetersäure häufig kompakte kohlende Massen bekommt, die die Hitzeverteilung am Kolben und damit diesen selbst gefährden.

Untersucht wurde der Urin von folgenden Fällen:

1. Friedrich Sch., Arbeiter, 48 Jahre alt, unverheiratet. Vater mit 67 Jahren an Asthma, Mutter an Brustkrebs gestorben. Als Kind Masern, vielleicht auch Scharlach. Mit 20 Jahren 4 Wochen lang „herz- und nierenkrank“. Nicht Soldat gewesen. Ueber den Beginn der jetzigen Erkrankung ist bei der geringen Intelligenz nur wenig Genaues zu erfahren. Um Mitte Mai 1910 allgemeine Schlaffheit, Ohrensausen, Kopfweh, so dass Patient die Arbeit aufgab. Etwas später wurde er auf seine blasse Farbe aufmerksam gemacht. Gegen Ende Juni öfters Erbrechen, Appetitlosigkeit, Stuhlverstopfung.

Klinische Beobachtung vom 1. 7. 1910 bis 8. 7. 1911. Befund bei der Aufnahme: Mittelgrosser, schlecht genährter Mann, mit schlaffen Muskeln und geringem Fettpolster, Gewicht im Hemd 103 Pfund. Sehr starke gelbliche Blässe des Gesichts, ohne deutlichen Ikterus. Sehr blasse Schleimhäute. Defektes Gebiss. Hämoglobin nach Sahli 30 pCt. Ueber der linken Lungenspitze vereinzeltes Knacken. An der Herzspitze leises systolisches Geräusch, Dämpfungen nicht verbreitert, Herzaktion fast im Pendelrhythmus. Beginnende Arteriosklerose. Keine Milz- oder Lebervergrösserung. Magenmotilität normal bei vollständiger Achylie. Stuhlgang etwas angehalten, bei Fleischabstinenz Webersche Probe negativ. Nervensystem ohne Besonderheiten. Im Augenhintergrund keine Blutungen. Im Urin in den ersten Tagen geringe Eiweissspuren und einzelne hyaline Zylinder. Temperatur gelegentlich bis 37,9° in der Achselhöhle erhöht. Appetit sehr schlecht, ab und zu galliges Erbrechen.

12. 7. Gelbliche Farbe hat zugenommen. Blutbefund: Erythrozyten 1062000,



Hämoglobin nach Sahli 23 pCt., Leukozyten 12 Uhr mittags 3290. Im Trockenpräparat: Ausgesprochene Poikilozytose, Polychromatophilie, Normoblasten und Megaloblasten, relative Lymphozytenvermehrung.

Im Urin Urobilinprobe stark positiv, in 50facher Verdünnung noch erkennbar. Pat. erhält Salzsäure, Chinatinktur und steigende Arsendosen.

18. 7. Nasenbluten. Gelegentliches Erbrechen. — 30. 7. Kein Erbrechen mehr. Appetit viel besser. Hämoglobin nach Tallqvist 60—70 pCt. Im frischen Blutpräparat noch Krüppelformen, aber stellenweise gute Geldrollenbildung. — 20. 8. Im Blutpräparat noch deutliche Poikilozytose und kernhaltige rote Blutkörperchen. Hämoglobin nach Tallqvist 70 pCt. Arsen abgesetzt. — 31. 8. Erythrozyten 2704000. Leukozyten 6560. Urobilinreaktion im Urin negativ. Steht auf. Neuerlich steigende Gaben von Arsen. — 19. 9. Kein anämisches Aussehen mehr. Gewicht 116 Pfund. — 23. 9. Seit gestern plötzlich Temperatursteigerungen unter Frost und Kopfweh, Tenesmus. Frisch gelassener Urin trübe, übelriechend, stark alkalisch, enthält massenhaft Leukozyten, reichlich rote Blutkörperchen und kulturell Kolibazillen. — 11. 10. Zystitis besteht in wechselnder Stärke fort. Urin zeitweise und heute wieder steril, noch leicht getrübt, im Sediment wenig Leukozyten, Eiweiss in Spuren nachweisbar. — 26. 10. Noch immer Druck in der Blasengegend. Nur noch spärliche Leukozyten im Urin, kein Eiweiss. Gewicht 117 Pfund. — 7. 11. Urin in den letzten Tagen wieder dunkler, Urobilin +. Keine Blasenbeschwerden mehr. Pat. klagt über Taubsein und Kribbeln in Füssen und Händen. — 12. 12. Etwas Nasenbluten. Zystitis wechselnd, zurzeit

T

1910	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.
Juli			1200 0,37	1300 0,26 ?	1400 0,30 ?	1300 0,46 ?	1100 0,44 ?	1200 0,26 ?	1200 0,51	1300 —	1200 ?	900 ?	1200 ?	900 ?	900 ?	110 0,34
August	1100 0,39	1500 0,10 ?	1800 —	1300 0,21	1700 ?	1500 0,25	2000 —	1550 0,30	1500 0,33	2200 ?	1900 0,40	1300 0,18	1700 0,14 ?	1800 0,54	1200 ?	— 0,42
Septbr.	1700 0,24 ?	1500 0,31	1800 0,0 ?	1500 0,64	1100 0,18	1300 0,29	1700 0,17	1600 0,10 ?	1400 0,25	1300 ?	1600 ?	1500 ?	1500 0,40 ?	1800 0,16	2000 ?	180 0,1
Oktober							Cystitis							1500 0,34	— —	— —
November	1100 ?	1150 0,06	1350 —	1350 0,23	1500 0,28 ?	1500 0,31	1500 0,25	1500 0,40	1150 —	1250 ?	1200 0,34	1500 ?	1500 ?	1400 0,25	1300 ?	110 ?
Dezember	1400 0,01	850 0,18	1100 0,28	1200 0,25	1500 ?	1350 ?	1350 ?	1200 ?	830 ?	? ?	? ?	? ?	? 0,88	1500 0,21	1150 0,21	720 0,0
1911 Januar	1040 0,17	850 0,40	1250 —	1300 0,45	1200 0,45	1200 0,45	1150 0,33 ?	920 0,33 ?	1100 0,33 ?	1300 0,09	1350 0,09	1450 0,02	850 0,21	900 0,08 ?	950 0,44	950 0,1
Februar	800 0,43	650 0,43	800 0,43	850 0,43	850 0,38 ?	700 0,38 ?	750 0,38 ?	— —	1000 0,27	950 0,27	950 0,27	950 0,27	1150 0,27	1050 0,27	950 0,27	900 0.2
März	950 0,36	1020 0,36	850 0,36	950 0,36	1000 0,24	1250 0,24	1000 0,24	1000 0,24	1100 0,58	1300 0,58	1150 0,58	1200 0,58	1500 0,59	1000 0,59	1000 0,59	120 0,5
April	1150 0,18	750 0,30 ?	900 0,30 ?	1050 0,30 ?	550 0,30 ?	1300 0,15	1200 0,15	1450 0,15	— —	— —	700 0,32	900 0,32	1100 0,32	1200 0,32	1350 0,25	105 0,2
Mai	750 0,30	950 0,30	1000 0,30	700 0,30	950 0,29	900 0,29	750 0,29	1000 0,29	750 0,24	1000 0,24	650 0,24	750 0,24	750 0,24	— —	— —	— —
Juni	700 0,14	520 0,14	850 0,25	800 0,25	1050 0,25	600 0,25	1100 0,09	620 0,09	1100 0,09	850 0,09	750 0,09	900 0,09	900 0,15	800 0,15	550 0,15	950 0,1
Juli	750 0,19	800 0,23	800 0,23	900 0,23	850 0,23	900 0,23	1000 0,23	540 ?								

wieder sehr zurückgegangen. — 3. 1. Gewicht 115 Pfund. — 11. 1. In letzter Zeit zunehmende Hinfälligkeit, Appetitlosigkeit und stark gelbliche Blässe. Leichter Ikterus der Konjunktiven. Urobilin ++. — 15. 1. Gewicht 108 Pfund. — 17. 1. Erythrozyten 1 296 000. Hämoglobin nach Sahli 35 pCt. Nasenbluten. Trockene wunde Zunge. Temperatursteigerungen bis 38,9°. Erhält wieder Arsen. — 28. 1. Appetit sehr schlecht, grosse Hinfälligkeit. Gelegentlich Durchfall. Urobilin dauernd stark +. — 1. 2. Gewicht 104 Pfund. — 15. 2. Appetit besser, gelbliche Hautfarbe zurückgegangen, Urobilinreaktion nimmt ab. Gewicht 106 Pfund. — 8. 3. Hämoglobin nach Sahli 80—85 pCt. Im frischen Blutpräparat geringe, aber deutliche Poikilozytose. Noch immer Parästhesien in Händen und Füssen. Steht auf. Zystitis besteht noch in geringem Grade. — 31. 3. Erythrozyten 3 640 000. Wassermannsche Reaktion negativ. Gewicht 105 Pfund. — 10. 4. Im Trockenpräparat deutlich Poikilozytose. Sahli 76 pCt. — 19. 5. Etwas Verstopfung. Gesichtsfarbe wieder deutlich blass. Gewicht 104 Pfund. — 13. 6. Erythrozyten 1 474 000, Sahli 35 pCt. Im Urin noch reichlich Leukozyten. Urobilin ++. Keine Blutungen im Augenhintergrund. Beide Linsen zeigen streifenförmige kataraktöse Trübungen. Grosse Mattigkeit. Gewicht am 15. 6. 97 Pfund. — 29. 6. Extreme gelbe Blässe, leichter Ikterus der Konjunktiven. Zunge etwas borkig. Dauernde leichte Temperatursteigerungen, Erbrechen und Durchfall, mit Verstopfung abwechselnd. Sehr schlechter Appetit. — 1. 7. Gewicht 87 Pfund. — 7. 7. Leichte Benommenheit, die im Laufe des Tages rasch zunimmt. Intensivste Urobilinreaktion im Urin. Hämoglobin nach Sahli 23 pCt. Erythrozyten 733 000. —

le 1.

7.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.	31.	
00 ?	1200 0,18	900 0,22 ?	900 ?	1100 0,14	900 ?	900 ?	850 0,22	900 0,28	1000 0,34 ?	900 0,31	900 0,29	900 ?	1000 0,37	1000 ?	Urinmenge in ccm Urineisen in mg
75 ?	1700 0,36	1300 0,14 ?	1700 0,08	1600 0,27	1700 0,20	1200 0,29	1600 0,33 ?	1700 0,42	1475 0,28	1700 0,20 ?	1550 0,14 ?	1675 0,15 ?	1350 0,42	1700 ?	Wie oben
00 8 ?	1900 ?	1500 0,15	1500 ?	1600 0,24	1500 0,09	1600 0,37	1000 0,16	1100 0,11	1500 0,24	1400 0,14 ?	Cystitis				Wie oben
00 .42	— —	— —	1500 0,29	1150 0,16 ?	— —	— —	— —	1500 0,33 ?	1300 0,31	1150 0,40	700 0,06 ?	1450 0,51 ?	1500 0,31	1200 0,20	Wie oben
00 .40	1600 0,53 ?	1300 0,22 ?	? —	1200 ?	1350 ?	850 0,14	1200 0,31	— —	950 —	1250 ?	1100 0,22	1200 0,25	1050 ?	— —	Wie oben
00 .08	1200 0,08	1100 ?	1250 ?	1300 0,17	1200 ?	1200 0,41	1400 0,41	1150 0,41	? 0,45	700 0,56	950 0,56	1200 0,56	950 0,56	1140 ?	Wie oben
70 .20	800 0,20	850 0,20	750 0,20	? 0,12	? 0,12	? 0,12	? 0,12	? 0,11 ?	? 0,11 ?	? 0,11 ?	? 0,11 ?	750 0,17	700 0,17	700 0,17	Wie oben
50 .20	1100 0.20	1000 0,20	1000 0,20	1200 0,46	1150 0,46	1000 0,46	1000 0,46	1300 0,50	1000 0,50	850 0,50	1050 0,50	— —	— —	— —	Wie oben
00 3 ?	1400 0,43 ?	1450 0,43 ?	1000 0,43 ?	950 0,18	1150 0,18	1400 0,18	1300 0,18	800 0,38	1300 0,38	800 0,38	950 0,38	1250 0,18	950 0,18	1300 0,18	Wie oben
00 .25	800 0,25	950 0,38	900 0,38	650 0,38	1000 0,38	750 0,27	700 0,27	900 0,27	850 0,27	750 0,29	800 0,29	700 0,29	800 0,29	— —	Wie oben
00 .20	1050 0.20	900 0,20	1000 0,20	800 0,34	900 0,34	950 0,34	— —	800 0,28	1300 0,28	850 0,28	900 0,28	1000 0,14	600 0,14	600 0,14	Wie oben
00 .15	1000 0,15	840 0,14	700 0,14	700 0,14	450 0,14	700 0,14	900 0,14	900 0,19	800 0,19	800 0,19	350 0,19	900 0,19	800 0,19	750 0,19	Wie oben
															Wie oben



Im Trockenpräparat sehr starke Poikilozytose und Polychromatophilie, viel punktierte Erythrozyten, viele Normoblasten, einzelne Megaloblasten. In der Nacht zum 8. Tod unter zunehmender Benommenheit.

Sektion: Allgemeine Blässe, leichte Gelbfärbung. Verfettung in Herz, Niere, Leber. Himbeerfarbenes Knochenmark. Zysten in beiden Nieren. In beiden Unterlappen Bronchopneumonien. Tuberkulöser Käseherd in der rechten Lungenspitze. Oedem der Pia. Hochgradige Siderosis der Leber und Milz, geringe der Nieren.

In der Tabelle 1 sind die gefundenen täglichen Harneisenmengen gleichzeitig mit den Urinmengen eingetragen; wo die Werte wegen Misslingens der Kontrollen oder aus anderen Gründen als nicht ganz sicher anzusehen sind, tragen sie ein Fragezeichen, ohne damit als unzuverlässig bezeichnet werden zu sollen.

Es handelt sich also bei diesem Fall, der am längsten von allen beobachtet werden konnte, um eine Erkrankung, die in drei Schüben verlief. 6 Monate nach dem ersten schweren Anfall erreicht sie einen zweiten Höhepunkt und ungefähr nach der gleichen Zeit endet sie mit dem Tode. Besserung war bereits 4 Wochen nach der Aufnahme erkennbar; etwa um Mitte September macht der Anfang Juli aufgenommene Kranke äusserlich einen fast gesunden Eindruck. Ende Oktober stellen sich die ersten Zeichen erneuter Verschlimmerung ein, die etwa bis Mitte Januar fortschreiten. Auch die zweite Erholung folgt ziemlich rasch. Ende März hat die Blutkörperchenzahl $3^1/_2$ Millionen wieder erreicht. Der Tod erfolgt schliesslich, als ihre Zahl auf weniger als ein Siebentel herabgesetzt ist.

Vergleicht man hiermit die Tabelle 1, so bemerkt man zunächst, dass die täglich im Urin ausgeschiedene Eisenmenge zu allen Zeiten recht beträchtlichen relativen Schwankungen unterliegt. So wechselt am 11. und 12. 8. 0,40 und 0,18 mg unmittelbar miteinander ab. Am 4. und 5. 9. findet man 0,64 und 0,18 mg, am 27. 10. 0,40 mg, am nächsten Tag nur Spuren. Von Anfang Dezember an, wo das Eisen in mehrtägigen Urinmengen bestimmt wurde, ist natürlich ein grösserer Unterschied zweier aufeinanderfolgender Perioden weniger charakteristisch, da er hier auch der Ausdruck allmählich ansteigender oder abnehmender Eisenausscheidung sein kann. Er schwankt auch da nicht unerheblich, z. B. besteht zwischen der Periode vom 17.—20. 2. und der folgenden vom 21.—24. 2. ein Unterschied von 0,20 und 0,46 mg. Diese Beispiele liessen sich leicht vermehren. Man findet aber im Gegensatz dazu auch öfter mehrere Perioden hintereinander, wo die ausgeschiedenen Durchschnittsmengen sich auffallend gleichen: So beträgt die Tagesmenge vom 9.—12. 2. z. B. 0,58, vom 13.—26. 2. 0,59 mg. Da es sich stets, absolut genommen, nur um kleine Gesamtmengen handelt, so ist die Grösse der relativen Schwankungen schliesslich nicht weiter wunderbar. Jedenfalls aber folgt daraus, dass für die Beurteilung der Eisenausscheidung bei verschiedenen Personen Tagesmengen

nicht zugrunde gelegt werden können und Schlüsse sich nur durch Vergleich längerer Perioden ziehen lassen.

Die durchschnittliche tägliche Ausscheidung während der ganzen Krankheit, nur aus den sicheren Zahlen berechnet, beträgt 0,273 mg. Sie geht im Minimum bis auf Spuren herunter, so Anfang Januar bis 0,02; sie steigt vereinzelt über ein halbes Milligramm, und zwar in gleicher Weise während der schwersten Krankheitszeit (z. B. am 27. 12. auf 0,56 mg) wie in der Remission (0,59 mg am 13. 3.), wie auch zur Zeit beginnender Besserung (0,64 mg am 4. 9.). Betrachtet man längere Tagesreihen, etwa die einzelnen Monate, so sind die Schwankungen viel geringer. Ganz vergleichbar sind allerdings die Werte nicht, da bei Benutzung nur der zuverlässigen Ergebnisse die Zahl der den Durchschnitt bildenden Summanden in den einzelnen Monaten verschieden ist. Es finden sich Durchschnittsziffern von 0,37 und 0,36 im Februar und März 1911 bis herunter zu 0,17 im Juni und Juli 1911, der letzten Zeit vor dem Tode; die Abweichung vom Gesamtdurchschnitt beträgt also nicht mehr als Dezimilligramm nach oben und nach unten; bei den meisten Monatsdurchschnitten ist die Differenz gegen den Gesamtdurchschnitt viel geringer. Wenn man wollte, könnte man eine Steigerung der Ausscheidung in der Zeit der Besserung (Juli bis Oktober, Februar bis April) und eine Abnahme zur Zeit der Verschlimmerung (Juni 1910, Juni und Juli 1911) herauslesen. Ich möchte mich aller solcher meines Erachtens zu weit gehender Schlüsse enthalten, zumal im Gegensatz zu dem oben angeführten beispielsweise im Dezember, wo der Kranke schon recht hinfällig war, die ausgeschiedene Durchschnittsmenge den allgemeinen Durchschnitt noch überschritt, ausserdem weil auch eine leichte Zystitis in wechselnder Stärke bestand, die möglicherweise durch die ausgeschiedenen weissen und zeitweise auch vorhandenen roten Blutkörperchen die Eisenmenge beeinflusst hat. Als wichtig möchte ich nur nochmals hervorheben, dass trotz stärkster Schwankungen des Krankheitszustandes die Eisenausscheidung, auf längere Perioden berechnet, nur geringe quantitative Unterschiede zeigte, dass während der ganzen Krankheit die Durchschnittsmenge nur ein Viertel dessen betrug, was man als durchschnittlich normal anzusehen pflegt, endlich, dass selbst das Maximum die Hälfte des „normalen“ nur gelegentlich und wenig überschritt.

Der nächste Fall konnte nur kürzere Zeit, aber gleichfalls fast bis zum Tode beobachtet werden; ich füge ihn deswegen hier an.

2. Adolf All., Gärtner, 58 Jahre alt. Ein Bruder an Schwindsucht, ein anderer an Magenkrebs gestorben, sonst in der Familienanamnese nichts Besonderes. Zwei gesunde Kinder. Pat. überstand mit 20 Jahren leichte Pocken. Als Soldat drei Wochen lang wegen Magenerkrankung im Lazarett, dann immer gesund. Seit Sommer 1908 Magenbeschwerden: Schmerzen unabhängig von der Mahlzeit, Appetitlosigkeit, zunehmende Mattigkeit, gelegentlich Durchfälle. Gewichtsabnahme um ungefähr 25 Pfund. Dann immer stärkere Blässe („sehr frisch hat er auch früher



nie ausgesehen"). Seit Anfang Februar 1909 nicht mehr arbeitsfähig, selbst das Aufsein tagsüber fiel ihm schwer.

Erste Beobachtung vom 18. 3. bis 22. 4. 1909: Mann von mittelkräftigem Knochenbau. Muskulatur dürftig, Fettpolster gering, doch nicht ganz geschwunden. Hochgradig anämisches, aber nicht kachektisches Aussehen. Gewicht 101 Pfund im Hemd. Sehnenreflexe herabgesetzt, sonst Nervensystem ohne Besonderheiten. Im Augenhintergrund keine Blutungen. Am Herzen weiches, blasendes, systolisches Geräusch, besonders links neben dem Brustbein; keine nachweisbare Herzdilatation. Lungen ohne Besonderheiten. Milz und Leber nicht vergrössert. Magen nüchtern leer, keine Stagnation. Probefrühstück unverdaut, neutral. Stuhl gelegentlich etwas angehalten, enthält keine Wurmeier. Webersche Probe auf Blutfarbstoff bei Fleischabstinenz negativ. Im Urin weder Zucker noch Eiweiss. Blutbefund: Hämoglobin 40 pCt. nach Tallqvist. Erythrozyten 1490000. Im frischen Blutpräparat ebenso wie im Trockenpräparat ausgesprochene Poikilozytose, wenig kernhaltige, Leukozyten ohne Besonderheiten. Pat. erhält steigende Dosen Arsen. Es tritt darauf eine rasche Besserung der Blutbeschaffenheit ein. Hämoglobin am 14. 4. etwas über 70 pCt. nach Tallqvist. Entlassung am 22. 4. mit kaum noch anämischem Aussehen, mit einem Gewicht von 110 Pfund.

Nach der Entlassung zunächst völliges Wohlbefinden, Gewichtszunahme um 28 Pfund bei leichter Beschäftigung. Im April 1910 wieder Abnahme des Appetits, Mattigkeit, Gewichtsverlust, zunehmende Blässe. Um Pfingsten 1910 vorübergehend 3 Wochen lang zu Bett.

Zweite klinische Beobachtung vom 1.9.—14.10. 1910: Extrem anämisches Aussehen, leichte Knöchelödeme. Hämoglobin nach Tallqvist 40 pCt., Erythrozyten 1262000. Häufiges Erbrechen, sehr schlechter Appetit. Gewicht 110 Pfund. Urin dauernd klar, meist von typischer dunkler Urobilinfarbe, zeigt verschieden reichlich Harnsäurebodensatz. Sonstiger Befund gegen früher ohne wesentliche Veränderung. Trotz Arsen weitere Verschlechterung des Blutes. Am 16. 9. Hämoglobin nach Tallqvist 30 pCt., nach Sahli knapp 20 pCt. Im Bluttrockenpräparat ausgesprochenste Poikilozytose, Polychromatophilie, Megaloblasten. Keine deutliche relative Lymphozytose.

Der Pat. kam trotz der Therapie immer mehr herunter; das Erbrechen verminderte sich zwar, doch blieb die Nahrungsaufnahme minimal, insbesondere war unüberwindlicher Widerwille gegen Fleisch vorhanden. Keine Temperatursteigerungen. Bei der Entlassung bestanden noch Fuss- und Unterschenkelödeme (Gewichtszunahme auf 121 Pfund!). Starke Blässe. Hämoglobin gegen Anfang ein wenig vermehrt, auf 25 pCt. nach Sahli, Erythrozyten dagegen auf 643000 zurückgegangen, Poikilozytose noch stärker als bei der Aufnahme. Am 22. 10. 1910 (8 Tage nach der Entlassung) starb Pat. zu Hause.

Auch in diesem Falle (vgl. Tabelle 2), wo die Bestimmungen des Eisens noch in den Tagesmengen geschah, sind nicht geringe relative Schwankungen bemerklich. Tageweise wurde überhaupt nichts oder nur Spuren ausgeschieden, zu anderen Zeiten geht die Tagesmenge bis an

T

1910	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16
September												1600 0,01	1200 0,23	1300 0,16	980 ?	130 0,0
Oktober	800 0,31	— —	750 0,29	800 0,32	750 0,18	800 0,38	850 —	600 0,23	950 0,23	540 0,21	1150 0,39	700 0,65 ?	850 0,31			



0,40 mg heran, einmal, 2 Tage vor dem Abgang bis an 0,65 mg. Während aber im Fall 1 zur Zeit der schwersten Erkrankung eine gewisse Verminderung der Eisenausscheidung eintritt, steigt sie hier eher mit der Verschlimmernug. Der Patient, der mit etwas über 1 Million roter Blutkörperchen in die Behandlung eintrat, schied während der ersten Hälfte der Beobachtungszeit in 11 Tagen durchschnittlich täglich 0,193 mg aus, während die zweite Hälfte, an deren Ende er mit wenig über 600000 Erythrozyten, aber mit etwas erhöhtem Hämoglobingehalt das Krankenhaus verliess, als Durchschnitt von 13 Tagen 0,326 mg ergab. Der Gesamtdurchschnitt beträgt ähnlich wie bei Fall 1 nur 0,265. Die absoluten Unterschiede der zweiten Periode betragen nur selten mehr als ein Dezimilligramm. Dabei war die Nahrungsaufnahme von Anfang bis zu Ende sehr schlecht, am schlechtesten allerdings zu Beginn. Die Diurese, im ganzen vermindert, sank zuletzt mit zunehmenden Oedemen noch etwas ab; Eiweiss war nie vorhanden, die Urobilinreaktion nicht besonders stark, zuletzt kaum noch nachweisbar. Kurz zusammengefasst, wird auch hier das halbe Milligramm in der Tageseisenmenge nur ganz selten einmal und im Durchschnitt das Viertel nur um ein Weniges überschritten.

3. Franz Pi., Arbeiter, 29 Jahre alt. Familienanamnese ohne Besonderheiten. Ein Kind mit 4 Monaten gestorben. Keine Kinderkrankheiten. Nicht geschlechtskrank. Patient wurde im August 1909 in einem Krankenhause wegen „Blinddarmentzündung und Magenverkühlung" behandelt, sah damals schon blass aus. Hernach wohl und arbeitsfähig bis Anfang Mai 1910. Seit dieser Zeit Schmerzen in der Oberbauchgegend, unabhängig vom Essen, besonders nach Anstrengungen. Zunehmende Appetitlosigkeit, gelbliche Blässe. Kein Erbrechen, keine Störung des Stuhlgangs, angeblich keine Gewichtsabnahme. Seit Ende Mai wegen grosser Hinfälligkeit bettlägerig, nahm nur noch Milch und Kaffee zu sich.

Klinische Beobachtung vom 8. 6. bis 29. 7. 1910. Befund bei der Aufnahme: Mässiger Ernährungszustand, Muskeln schlaff. Gewicht im Hemd 102 Pfund. Sehr starke gelbliche Blässe von Gesicht und Lippen. Extrem blasse Binde- und Mundschleimhaut. Defektes Gebiss. Vitiligo. Sehnenreflexe an den Beinen sehr schwach, sonst am Nervensystem nichts Besonderes. Im Augenhintergrund beiderseits reichlich fleck- und streifenförmige Blutungen. Herzstoss daumenbreit einwärts der Mammillarlinie sichtbar. Erster Ton an der Spitze kurz geräuschartig, keine Akzentuationen. Keine Milzvergrösserung, Leberrand 2 Querfinger tiefer als normal. Im nüchternen Magen etwas gallige Flüssigkeit. Probefrühstück grobbrockig, unverdaut, neutral. Stuhl in den ersten Tagen angehalten, dann eine Zeit lang durchfällig bis zum 20. 6. Webersche Probe negativ. Temperatur fieberhaft, bis 38,7 gesteigert.

elle 2.

17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.	
—	850	850	850	550	900	500 ?	800	950	900	920	800	1050	1000	Urinmenge in ccm
?	0.09	?	0.09	0,24	0,38	0,53 ?	0,39	0,24	0,29	—	0,43	0,31	0,43	Urineisen in mg
														Wie oben

Ta

1910	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.
Juni										1950 0,46 ?	1800 1,11 ?	1900 0,76	2300 1,23	2200 1,35	1900 1,32	2200 0,63
Juli	700 0,47	2000 —	1300 —	1900 —	3000 0,85	2000 —	1700 ?	1200 ?	1800 ?	1400 ?	1500 ?	1500 ?	2000 ?	1200 —	1300 0,70	1600 ?

12\. 6. Blutbefund: Erythrozyten 847500, Hämoglobin nach Sahli 20—22 pCt. Leukozyten (10 Uhr vorm.) 4000. Im Trockenpräparat extreme Poikilozytose, sehr grosse Megalozyten, geringe Polychromatophilie, Megaloblasten, relative Lymphozytose.

14\. 6. Erhält Salzsäure. Gewicht 99 Pfund. — 18. 6. Zunehmende Hinfälligkeit, häufig Durchfälle. Oppression auf der Brust, Gefühl von Kurzluftigkeit. Erhält steigende Arsendosen. — 20. 6. Dauernd sehr schlechter Appetit. — 24. 6. Extreme Blässe. Oedeme über den Handgelenken. Ab und zu etwas benommen. — 26. 6. Tiefes Koma, antwortet und reagiert nicht, schluckt nicht, lässt seit gestern Urin ins Bett. — 27. 6. Etwas weniger benommen, schluckt wieder. Puls sehr weich, aber auffallend gut gefüllt. Deutlich ikterische Verfärbung. Enorme Blässe. — 28. 6. Auffallend rasche Besserung. Auffassung noch etwas erschwert bei völliger Orientierung und merkwürdiger Gesprächigkeit. Rückgang der ikterischen Farbe, deutliches Lippenrot. Urobilin im Urin sehr stark positiv. — 30. 6. Deutliche Wangenröte, zunehmender Appetit. Gewicht 97 Pfund. — 5. 7. Erythrozyten 2631000. — 12. 7. Blutungen im Augenhintergrund verschwunden. Stühle geben negative Webersche Probe. Erhält Fleisch. — 22. 7. Arsen ab. Salzsäure weiter. — 29. 7. Bei der Entlassung sieht Patient kaum noch anämisch aus. Gewicht 134 Pfund! Hämoglobin nach Sahli 85—90 pCt. Am Herzen kein systolisches Geräusch mehr. Milzdämpfung handtellergross. Unterer Leberrand noch tiefer als normal. Im Bluttrockenpräparat Poikilozytose erheblich vermindert. (Tabelle 3.)

Der Urin, der nur in den Tagen des tiefsten Komas nicht völlig gewonnen werden konnte, zeigte gelegentlich Spuren von Eiweiss. Während des Komas und noch unmittelbar hinterher, als der Ikterus bereits zurückging, bestand intensivste Urobilinreaktion und starker Harnsäurebodensatz. Die Bestimmungen geschahen in der mehrfach geteilten Tagesmenge, wodurch leider infolge Misslingens einzelner Kontrollen ein Teil der Analysenresultate nicht ganz sicher ist, der andere direkt verloren ging. In der Zeit der fortschreitenden Erkrankung überschreitet die ausgeschiedene Tagesmenge öfters das Milligramm, wenn auch nicht erheblich, bis 1,35 mg, eine Menge, die auch während der Tage des schwersten Komas ungefähr gleich bleibt und jedenfalls keine weitere Steigerung zeigt. Während der minimalen Nahrungsaufnahme und bei dem niedrigsten Blutkörperchen- und Hämoglobingehalt ist also die Ausfuhr im ganzen grösser als später, wo der Patient sich bei gutem Appetit und in voller Blutregeneration befindet: denn in der Rekonvaleszenz bewegt sich der Wert nach ganz vorübergehendem Absinken auf etwa 0,50 weiter um 0,85 und dann ziemlich gleichmässig um 0,75. Bemerkenswert ist, dass an dem Tage, wo die Menge plötzlich auf 0,44 herabgeht (30. 6. bis 1. 7), auch die Urinmenge erheblich, auf 750 bis 700 vermindert ist und der darauf am 5. 7. folgende Wert von 0,85 mit einer Urinmenge



lle 3.

17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.	
200	2400	2200	1800	2900	1700	—	—	2300	—	—	—	1600	750	Urinmenge in ccm
),92	?	?	0,66 ?	1,07 ?	?	1,00 ?	—	?	?	—	—	?	0,44 ?	Urineisen in mg
300	1300	1400	1500	1300	1600	1600	1500	1800	1600	1100	1400	1500		Wie oben
?	0,46 ?	?	?	—	—	?	0,70	0,72	0,75	0,44	0,71	0,74		

von 3000 entleert wird. Gewisse Beziehungen zwischen Ausscheidungsgrösse und Urinmenge scheinen also zu bestehen, sind aber bei geringen Gesamteisenmengen, wie im vorigen Fall, schwer nachzuweisen; sie werden erst deutlich, wenn die Gesamteisenmenge eine grössere Ziffer und die Diurese stärkere Schwankungen zeigt.

4. Karl Schw., Gutsförster, 53 Jahre. Eltern und Grosseltern in hohem Alter gestorben. Vater soll immer sehr blass ausgesehen haben. Von 10 Kindern des Pat. leben noch sieben. Die Frau hat eine Fehlgeburt durchgemacht. Als Kind Masern. Mit 22 Jahren 8 Wochen Typhus. Pat. war nicht Soldat. Geschlechtskrankheiten und Trunk geleugnet. Er gibt an, immer blass ausgesehen zu haben. Bis 1906 immer gesund. Damals wochenlang Durchfälle, nicht bettlägerig. 1908 ziemlich starke Abmagerung und Blässe; letztere dauerte ungefähr 3—4 Wochen. Pat. lag damals nur 8 Tage zu Bett. Nach einem Vierteljahr war er wieder wohl und völlig arbeitsfähig. Im Juni 1910 wurde Pat. blasser, appetitlos, fühlte sich elend, tat aber Dienst. Im Herbst ging er wegen Verschlimmerung des Zustandes in ärztliche Behandlung. Abspannung und Mattigkeit wurden hochgradig, Pat. wurde zunehmend blässer. Magenbeschwerden traten, abgesehen von etwas Verstopfung, nicht auf, doch wurde die Zunge wund („Kuhzunge"). Anfang November vorübergehende Schwellung der Augenlider, Hände und Füsse. Pat., der noch vor 5 Jahren 196 Pfund wog, hat seitdem abgenommen, am schnellsten 1908 und wieder in der letzten Zeit vor der Aufnahme bis auf 135 Pfund.

Klinische Beobachtung vom 23. 11. 1910 bis zum 22. 1. 1911. Grosser hagerer Mann von dürftiger Muskulatur, geringem Fettpolster. Fahlgelbe Blässe besonders des Gesichts, blasse Schleimhäute. Keine Oedeme. Lungengrenzen etwas erweitert. Am Herzen nichts Besonderes, kein Geräusch. Beginnende Arteriosklerose. Im nüchternen Magen einige Schleimflocken. Probefrühstück unverdaut, neutral. Im Stuhle bei Fleischabstinenz kein Blutfarbstoff, keine Entozoeneier. Im Urin eine Spur Eiweiss und einige granulierte Zylinder. Keine Milz- oder Lebervergrösserung. Prostata etwas vergrössert. Im linken Augenhintergrund eine kleine Blutung.

Blutbefund am 2. 12.: Erythrozyten 1152000, Hämoglobin nach Sahli 35 pCt. Leukozyten (5 Uhr nachm.) 3320. Im Trockenpräparat sehr ausgesprochene Grössen- und Formuntersohiede, viel Krüppelformen, mässige Polychromatophilie, Megalozyten in mässiger Menge, keine kernhaltige Erythrozyten.

5. 12. Patient erhält Arsen in steigenden Gaben und Chinatinktur, später auch Salzsäure. — 11. 12. Schlechter Appetit, grosse Mattigkeit. Gelegentlich Erbrechen. — 15. 12. Gewicht 129 Pfund. — 17. 12. Im Urin kein Eiweiss mehr. Urin kulturell steril. — 23. 12. Im Urin wieder eine Spur Eiweiss. Fingerbeeren beginnen sich zu röten, Appetit nimmt zu. — 4. 1. Entzündliche Schwellung der rechtsseitigen Halsdrüsen unter Temperatursteigerung bis 38,8, ohne nachweisbare Ursache. — 17. 1. Achylie des Magens unverändert, Appetit sehr gut. — 22. 1. Auf Wunsch entlassen. In letzterer Zeit Blässe wieder stärker. Im Urin noch eine Spur Eiweiss, im Sediment nichts Besonderes. Urobilinreaktion noch in 40facher Verdünnung erkennbar. Erythro-

Ta

1910	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.
Dezember	1050 0,41 ?	1100 1,02	1000 0,64	1250 ?	1050 0,58	1100 0,61	1200 0,86	1200 —	1050 —	1200 —	700 ?	1200 0,87	900 ?	730 ?	600 ?	650 ?
Januar	900 1,13	750 0,92	750 0,92	— —	900 1,33	1250 1,33	750 1,33	750 1,33	900 0,96	800 0,96	800 0,96	900 0,96	1300 1,89 ?	1500 1,89 ?	1500 1,89 ?	11[illegible] 1,4[illegible]

zyten 1440000, Sahli 45 pCt. Gewicht 134 Pfund. Im Bluttrockenpräparat noch stärkere Veränderungen als bei der Aufnahme und jetzt auch einige kernhaltige Erythrozyten. Pat. ist Ende Mai 1911 zu Hause gestorben. (Tabelle 4.)

Der Urin war an Menge dauernd etwas vermindert, gab, wie erwähnt, öfter Eiweissreaktion, die Urobilinprobe schwankte an Stärke, im allgemeinen war sie am geringsten zur Zeit des besten Allgemeinbefindens. Die Tagesmenge erreichte bei der Aufnahme gelegentlich 1 mg, häufig blieb sie darunter und schwankte etwa von 0,6 bis 0,8. Die beginnende Besserung änderte daran nichts Wesentliches, von Mitte bis Ende Dezember bewegten sich die Werte zwischen 0,54 und 0,70 bis 0,80. Dann tritt auf der Höhe der allerdings nicht sehr weitgehenden Besserung, bei gutem Appetit und unter gleichzeitiger Verminderung der Urobilinausscheidung eine deutliche, nicht unbeträchtliche Erhöhung, jedenfalls eine Neigung zu grösseren Werten, etwa zwischen 1,0 und 1,50 ein, die bei erneuerter Verschlechterung nicht nur nicht zurückgeht, sondern noch erheblich ansteigt, zeitweise fast bis an 2 mg heran. Letzterer Wert stellt die höchste Ziffer dar, die bei allen den beobachteten 10 Fällen überhaupt gefunden wurde. Sie ist ungefähr das Doppelte dessen, was der Patient zu Anfang bei nur wenig anderem Blutbefunde ausschied.

Ta

1911	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.
Mai																
Juni	1000 0,36	750 0,38	900 0,38	700 0,38	1100 0,38	500 0,38	1500 0,52	1250 0,52	2000 0,52	2400 0,52	2100 0,52	1520 0,44	1450 0,44	1900 0,44	1750 0,44	1450 0,57 [illegible]
Juli	1350 0,44	1800 0,44	1550 0,44	1500 0,44	1800 0,44	1350 0,53	1500 0,53	1650 0,53	1650 0,53	1350 0,53	1900 0,53	1500 0,43	1500 0,43	750 0,43	1350 0,43	1750 0,43

5. Franz Schr., Arbeiter, 28 Jahre alt. In der Aszendenz nichts Besonderes. Drei gesunde Geschwister, drei als Kinder gestorben. Mit 18 Jahren lag Pat. 2 Monate an Lungenentzündung. Seitdem ab und zu Husten. Geschlechtskrankheiten in Abrede gestellt. Im März 1911 wieder stärkerer Husten und grünlicher Auswurf, zunehmende Mattigkeit, grosse Blässe, ab und zu Erbrechen. Nach 14tägiger Bettruhe arbeitete Pat. wieder, trotz dauernden Schlaffheitsgefühls. Druckgefühl in der Oberbauchgegend besonders nach längerem Gehen. Seit Anfang Mai wieder zu Bett, Husten und Auswurf verschwanden. Zunehmende Appetitlosigkeit, um Mitte Mai Durchfälle. Immer stärkere Blässe. Gewichtsabnahme um 20 Pfund.



lle 4.

17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.	31.	
700	600	?	?	960	1020	850	1000	1000	1100	950	1250	1050	950	1160	Urinmenge in ccm
?	0,70	0,70	0,70	?	0,73	0,73	?	0,54	0,80	0,80	1,50	1,50	1,50	1,37	Urineisen in mg
200	1300	1600	1400	1150	1500										Wie oben
1,42	?	1,86 ?	1,12 ?	1,48 ?	1,30										

Klinische Beobachtung vom 26. 5. bis 23. 7. 1911. Mittelgrosser, mässig genährter Mann; Muskulatur schlaff, Fettpolster gering. Starke gelbliche Blässe der Haut, ohne deutlichen Ikterus. Schleimhäute sehr blass. Viel kariöse Zähne. Gewicht 114 Pfund im Hemd. Am linken Unterschenkel, weniger am rechten, oberflächliche kreisrunde bis pfenniggrosse pigmentierte Narben. Nervensystem ohne Besonderheiten. Im Augenhintergrund fleck- und streifenförmige Blutungen bis zu einem Drittel Papillenbreite. Ueber der linken Lunge hinten unten etwas unreines Atmen. Wenig schleimiger Auswurf; auch nach Antiforminbehandlung keine Tuberkelbazillen nachweisbar. Normale Herzdämpfung, erster Ton an allen Ostien dumpf, kein Geräusch. Milz etwas vergrössert. Leberdämpfung normal. Bei der Expression des nüchternen Magens etwas galliger Inhalt, Spülwasser enthält einige Korinthenhäutchen vom Abend vorher. Probefrühstück völlig achylisch. Stuhlgang in der ersten Zeit etwas angehalten, später regelmässig. Bei Fleischabstinenz Webersche Probe stets negativ, keine Entozoeneier. Im Urin kein Eiweiss. Urobilinprobe +. Temperatur nur ab und zu bis 37,5 erhöht.

Blutbefund: Erythrozyten 1567000. Hämoglobin nach Sahli 45 pCt. Leukozyten (mittags 12 Uhr) 3950. Wassermannsche Reaktion negativ. Im Bluttrockenpräparat Poikilozytose, viel Megalozyten, einzelne kernhaltige Erythrozyten, relative Lymphozytose.

1. 6. Gewicht 102 Pfund (Wasserverlust?). — 3. 6. Erhält Salzsäure und steigende Arsengaben. — 15. 6. Gesicht etwas gedunsen. Gewicht 112 Pfund. — 21. 6. Urobilin im Urin negativ. — 1. 7. Aussehen viel besser, steht zeitweise auf. Gewicht 123 Pfund. — 23. 7. Aussehen kaum noch anämisch. Keine Milzvergrösserung nach-

elle 5.

17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.	31.	
												1600	600	1000	Urinmenge in ccm
												0,36	0,36	0,36	Urineisen in mg
1050	1700	1500	1500	1500	1450	1600	1750	1400	1800	1500	1450	1550	1850		Wie oben
0,57 ?	0,57 ?	0,57 ?	0,57 ?	0,53 ?	0,53 ?	0,53 ?	0,53 ?	0,53 ?	0,64	0,64	0,64	0,64	0,64		
1700	1550	2400	1700	1100	1600	1500									Wie oben
0,43	0,36	0,36	0,36	0,36	0,36	0,36									

weisbar. Hämoglobin nach Sahli 85 pCt. Erythrozyten 4210000. Poikilozytose nur noch gering, vorwiegend in Grössenunterschieden ausgeprägt. Noch einzelne Normoblasten. Leichte Eosinophilie, keine ausgesprochene relative Lymphozytenvermehrung mehr. Auf Wunsch entlassen. Gewicht 134 Pfund, reichliches Fettpolster.[1]) (Tabelle 5.)

Der Urin war stets eiweissfrei, die Diurese gelegentlich etwas reichlich. Die anfangs vorhandene Urobilinreaktion verschwand mit zu-

1) Patient kam später mit dem 2. Anfall am 31. 7. 12 wieder und starb hier am 13. 10. 12. Typischer Sektionsbefund.



nehmender Besserung bereits nach 3 Wochen. Die tägliche Ausscheidung beträgt in den ersten Wochen zwischen 0,36 und 0,52 mg, steigt dann nach etwa 5 Wochen auf 0,64 und nähert sich gegen Ende der Beobachtung wieder dem ursprünglichen Werte von 0,36 mg. In der gleichen Zeit findet eine derartige Wendung des Gesamtzustandes statt, dass die Blutkörperchenzahl von $1^1/_2$ Millionen bis über 4 Millionen ansteigt. Anfangswert und Endwert finden sich bei sehr verschiedener Diurese, sodass deren Einfluss, wenigstens wenn man weiter auseinander liegende Perioden vergleicht, nicht massgebend sein kann. Betrachtet man dagegen zwei aufeinanderfolgende Perioden, bei denen die Gleichheit der übrigen Bedingungen wenigstens ungefähr vorausgesetzt werden kann, so lässt sich vielleicht eine vermehrte Ausfuhr mit erhöhter Diurese erkennen. Vom 29. 5. bis 6. 6., wo durchschnittlich 900 ccm entleert werden, ist der Eisenwert 0,36 bis 0,38 mg, in den nächsten 5 Tagen, wo die Urinentleerung mehr als das Doppelte, nämlich 1830 ccm beträgt, erhöht sich der Eisenwert auf 0,52. Die Durchschnittsmenge endlich, aus 46 Tagen berechnet, ergibt wieder etwas unter $^1/_2$ mg, nämlich 0,457 mg.

6. Anna Ga., Arbeiterfrau, 38 Jahre alt. In der Familiengeschichte nichts Besonderes. 4 gesunde Kinder, vor 5 Jahren Fehlgeburt im 2. Monat, seitdem immer kränklich. Mit 12 Jahren „Nervenfieber". In den letzten 8 Wochen vor der Aufnahme schlechter Appetit, zunehmende Blässe und Mattigkeit, sodass die Patientin öfter das Bett aufsuchen musste, später öfter Uebelkeit und Erbrechen.

Klinische Beobachtung vom 7. 12. 1911 bis 22. 2. 1912. Schwer kranker Gesamteindruck, Muskeln und Fettpolster recht dürftig. Keine Oedeme. Blassgelbe Gesichtsfarbe, sehr blasse Schleimhäute. Viel kariöse Zähne. Gewicht 114 Pfund. Herzspitzenstoss fingerbreit einwärts der vorderen Axillarlinie fühlbar, im 5. Interkostalraum. An der Spitze langgezogenes blasendes Geräusch, leichte Akzentuation des 2. Pulmonaltons. Puls klein und weich. Leber vergrössert, unterer Rand zwei Querfinger tiefer als normal fühlbar. Keine Milzvergrösserung. Magen nüchtern leer. Probefrühstück unverdaut, neutral. Im Stuhl bei Fleischabstinenz kein Blutfarbstoff nachweisbar. Im Urin eine Spur Eiweiss, einzelne hyaline Zylinder und massenhaft Leukozyten. Auf Drigalsky-Agar kein Wachstum. Widalsche Reaktion für Typhus negativ. Temperatur erhöht, zeitweise bis 38,6.

Blutbefund (18.12.): Hämoglobin nach Sahli 30 pCt. Erythrozyten 1502000, Leukozyten 5620 (wegen vieler kernhaltiger Erythrozyten wahrscheinlich etwas zu viel). Im Trockenpräparat hochgradige Grössen- und Gestaltunterschiede, viele Megalo-

Ta-

1911	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.
Dezember																1150 0,34
1912 Januar	1350 0,42	1250 0,52	750 0,52	1500 0,52	1400 0,52	400 —	900 —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	1000 0,13 ?	1100 0,13 ?	1150 0,13 ?
Februar	1250 0,48	950 0,48	1000 0,48	1200 0,48	1550 0,48	— —	— —	— —	1000? 0,32	1000? 0,32	1400? 0,32	1000? 0,32	800 ? 0,32	500 ? 0,32	1050? 0,32	1000? 0,32

zyten, einzelne Megaloblasten, viel Normoblasten, Polychromatophilie, basophile Punktierung, relative Lymphozytose.

Im weiteren Verlauf gingen die Temperatursteigerungen zurück, doch blieb dauernd Neigung dazu bestehen. Gelegentlich Nasenbluten. Der Blutbefund hob sich allmählich; am 30. 12. Hämoglobin 45 pCt. Dagegen traten Erscheinungen seitens des Rückenmarks immer deutlicher hervor. Quälende Harnverhaltung, zeitweise bis über 24 Stunden, wechselte mit Inkontinenz. — 2.1.1912 Urin trübe, enthält massenhaft Leukozyten und Blasenepithelien. Urotropin. — 3. 1. Gewicht 116 Pfund. Beim Resistenzversuch mit hypotonischen Kochsalzlösungen zeigen die gewaschenen roten Blutkörperchen keine Abweichungen. — 9. 1. Wassermannsche Reaktion im Blut negativ. Seit mehreren Tagen Erbrechen und durchfälliger Stuhl, der meist nicht gehalten werden kann und ins Bett geht, Cystitis etwas gebessert, kein Eiweiss im Urin. Patellarreflexe und Achillessehnenreflexe gesteigert, Fussklonus angedeutet. Beiderseits Babinski. — 16. 1. In der Lumbalflüssigkeit normaler Zell- und Eiweissgehalt, Globulinreaktion negativ. Wassermannsche Reaktion mit 0,2 ccm negativ, mit 1,0 ccm ++. — 22. 1. Beginnender Dekubitus über dem Kreuzbein. Gewicht 112 Pfund. — 15. 2. Achylie unverändert. — 21. 2. Es hat sich in letzter Zeit eine zunehmende Lähmung der unteren Extremitäten entwickelt, die auch in den Hüftgelenken nur wenig bewegt werden können. Kneifen an den Unterschenkeln wird nicht empfunden. Kniesehnenreflex links schwach, rechts lebhafter. Achillessehnenreflex links mittelstark, rechts Fussklonus. Babinski beiderseits, rechts ausgesprochener. Ausgedehnter, tiefgehender Dekubitus über dem Kreuzbein. Anämisches Aussehen nicht mehr sehr ausgesprochen, ziemlich gut durchblutete Schleimhäute, Sahli 65 pCt. Im Trockenpräparat Poikilozytose verringert, relative Lymphozytose nicht mehr deutlich, leichte Eosinophilie. Kurze Zeit nach der Entlassung zu Hause gestorben. (Tabelle 6.)

Die Bestimmungen des Harneisens erfolgten hier in 6 täglichen Perioden und zwar nach der Titanmethode. Die tägliche Menge bleibt fast stets unter 0,5 mg, der Durchschnitt beträgt 0,43 mg. In den letzten Tagen war die Urinmenge wegen der vorhandenen spinalen Störungen nicht vollständig aufzufangen, doch ist der Verlust zu gering, um das Resultat wesentlich zu ändern. Was die einzelnen Perioden betrifft, so verzeichnet die Tabelle 6 anfangs bei einem Hämoglobingehalt von 30 pCt. 0,34 Harneisen, gegen Ende bei 65 pCt. Hämoglobin 0,32 mg. Der höchste Wert wird gegen Ende Januar mit 0,77 mg erreicht; da um diese Zeit die vorhandene Cystitis fast verschwunden war, kann dies nicht auf Beimischung von Leukozyten, sondern muss auf renale Ausscheidung bezogen werden. Auch hier besteht im übrigen

le 6.

17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.	31.	
00	1050	—	1020	1550	1850	1600	1820	1400	1000	1320	1700	1200	1000	1000	Urinmenge in ccm
,34	0,34	—	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	—	—	—	0,42	0,42	0,42	Urineisen in mg
00	1300	1120	800	1300	—	1100	1350	950	1550	1020	1500	1000	870	1080	Wie oben
13 ?	0,18 ?	0,13 ?	—	—	—	0,77	0,77	0,77	0,77	0,77	0,77	0,48	0,48	0,48	
60 ?	480 ?														Wie oben
—	—														

wieder die bemerkenswerte Erscheinung, dass bei ganz verschiedenem Blutbefund und ganz verschiedenem Allgemeinzustand die gleiche Eisenausscheidung im Urin stattfinden kann.

7. Fritz Ja., Tagelöhner, 40 Jahre alt. Familienanamnese ohne Belang. Gesunde Kinder. Patient machte mit 7 und 28 Jahren Lungenentzündung durch. Etwas vor Weihnachten 1910 begann zunehmende Matttigkeit und Blässe, die immer stärker wurde. Gelegentlich Durchfälle, sonst keine Beschwerden ausser „wunder Zunge".

Klinische Beobachtung vom 24. 5. bis 21. 7. 1911. Mittelgrosser, starkknochiger Mann mit ausreichendem Fettpolster. Muskulatur ziemlich straff. In den ersten Tagen leichte Oedeme über den Schienbeininnenflächen. Gewicht 123 Pfund. Starke Blässe der Haut mit einem Stich ins Gelbliche, sehr blasse Schleimhäute. Defektes Gebiss. Zunge an der Oberfläche und seitlich leicht erodiert, besonders an der Kuppe der etwas geschwollenen Papillen. Relative Herzdämpfung ein wenig nach links verbreitert, Töne sehr leise, kein Geräusch. Leber vergrössert, unterer Rand in der Brustwarzenlinie 2—3 Querfinger unter dem Rippenbogen. Milz nicht vergrössert. Achylie des Magens, keine Stagnation. Stuhl gelegentlich angehalten, bei Fleischabstinenz frei von Blut, keine Entozoeneier. Im Augenhintergrund Blutungen in der Peripherie und ausgesprochene Neuroretinitis.

Blutbefund: Erythrozyten 934000. Hämoglobin nach Sahli 20 pCt. Leukozyten 2500. Im Trockenpräparat sehr deutliche Poikilozytose, einzelne grosse kernhaltige Erythrozyten, mässig reichlich Megalozyten; relative Lymphozytose.

7. 6. Patient erhält steigende Gaben Arsen und Salzsäure. Die Oedeme nehmen noch zu. Gedunsenes Gesicht. — 15. 6. Wangen beginnen sich zu röten. Trotzdem noch immer „wunde Zunge" und Oedeme. Gewicht 130 Pfund. — 20. 6. Rasche Zunahme der Besserung, guter Appetit. — 21. 7. Gewicht 132 Pfund. Sehr gutes Aussehen. Veränderungen im Augenhintergrund völlig verschwunden. Hämoglobin nach Sahli 65 pCt. Erythrozyten 3004000. Im Trockenpräparat Poikilozytose sehr zurückgegangen, keine relative Lymphozytenvermehrung mehr. (Tabelle 7.)

Die Urinmenge war durchschnittlich normal, gelegentlich etwas vermindert, zur Zeit der Milchkost, vom 27. 5. bis 3. 6. bis um 3000 vermehrt. Der Urin war fast stets klar, immer eiweissfrei, enthielt nie Harnsäurebodensatz. Die Urobilinreaktion war anfangs sehr stark, nahm dann ab und war nach etwa 6wöchiger Behandlung zeitweise negativ. Irgendwelcher deutlicher Zusammenhang mit der Eisenausscheidung besteht nicht. Andererseits ist keinerlei ausgesprochene Abhängigkeit etwa von der Schwere des Krankheitszustandes erkennbar. Die durchschnittliche Tagesmenge, aus 45 Tagen berechnet, beträgt 0,554 mg. Denselben Wert zeigt fast genau (0,55—0,61 mg) die bei der Aufnahme bei

1911	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	1[illegible]
Mai																
Juni	2650 0,61	1900 0,88	1700 0,88	1800 0,88	1250 0,88	1250 1,05 ?	1300 1,05 ?	1500 1,05 ?	800 1,05 ?	1250 0,65 ?	1400 0,65 ?	1800 0,65 ?	1300 0,65 ?	1750 0,81	1300 0,81	19[illegible] 0,[illegible]
Juli	1900 0,48	1500 0,48	1400 0,48	1300 0,48	1200 0,48	1250 0,48	1400 0,48	1000? 0,48	1000 0,48	1450 0,56	1400 0,56	1350 0,56	1300 0,56	— —	1150 0,46	12[illegible] 0,4[illegible]



schwerstem Krankheitszustand ausgeschiedene Menge, die dann allerdings bei ungefähr gleichem Zustand bis auf 0,88 mg und einmal bis zum nicht ganz sicheren Werte von 1,05 mg ansteigt. Mit zunehmender Besserung scheint sie etwas zur Abnahme zu neigen, doch kann der Durchschnittswert der letzten 3 Beobachtungswochen, der 0,477 mg beträgt, immerhin zufällig sein; sein Unterschied gegen den allgemeinen Durchschnittswert beträgt noch nicht ein Dezimilligramm. Dies kann nicht gerade viel bedeuten, wenn man erwägt, dass zu Anfang ein Blutkörperchenwert von 934000 und zuletzt ein solcher von über 3 Millionen bestand. Die hohe Diurese am Anfang hat keinen deutlichen Einfluss, erst am Ende derselben steigt der Ausscheidungswert auf 0,88 mg an; ebensowenig hat die sehr eisenarme, während dieser Zeit genossene Milchkost eine Einwirkung.

8. Karl Rü., Arbeiter, 52 Jahre alt. Eltern in hohem Alter gestorben, 8 gesunde Geschwister, 3 gesunde Kinder, keine Fehlgeburten der Frau. Als Kind machte der Patient eine schwere Krankheit unbekannter Art durch. Mit 20 Jahren 6 Wochen an Lungenentzündnng gelegen, seitdem immer etwas Husten und Auswurf. Nie geschlechtskrank. Seit 4 Jahren Verdauungsbeschwerden: Verstopfung, Völle im Leib, besonders nach dem Essen, schlechter Appetit. Seitdem wechselndes Befinden. Im Juni bis Juli 1909 poliklinisch festgestellt: Angebliche Gewichtsabnahme von 15 bis 20 Pfund. Achylie des Magens, einmal auch nüchtern Erdbeerreste vom Tag vorher. Während dreiwöchiger Behandlung Gewichtszunahme um 12 Pfund. Seit Februar 1911 neuerdings Verschlechterung. Kribbelndes Gefühl am Zungenrand, schlechter Geschmack und Geruch aus dem Mund. Seit Jahren schon „Reissen" von den Handgelenken nach oben, keine Parästhesien.

Klinische Beobachtung vom 15. 6. bis 15. 7. 1911. Mittelgrosser, schlecht genährter Mann von spärlicher Muskulatur. Fettpolster fehlt fast völlig, Gewicht im Hemd 95 Pfund. Gesicht gebräunt, dabei eigentümlich gelblich, fehlende Wangenröte, Zunge ohne Besonderheiten. Ueber der rechten Lungenspitze verschärftes, fast bronchiales Atmen mit sehr verlängertem Exspirium. Etwas schleimig-eitriger Auswurf ohne Tuberkelbazillen. Geringe Verbreiterung der relativen Herzdämpfung ein wenig über der Mammillarlinie hinaus, Spitzenstoss einwärts der Mammillarlinie. Reine Töne. Keine Milz- oder Lebervergrösserung. Einige kleine Hämorrhoidalknoten. Rektoskopisch nichts. Im Stuhl nach Fleischabstinenz kein Blut nachweisbar. Im Magen keine Stagnation bei vollständiger Achylie. Nervensystem ohne Abweichungen; Lumbalflüssigkeit normal, Wassermann negativ.

Blutbefund: Erythrozyten 1956000. Hämoglobin nach Sahli 60 pCt. Leukozyten (nachmittags 4 Uhr) 5210. Wassermann negativ. Im Trockenpräparat Poikilo-

le 7.

7.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.	31.	
										1600 0,55	1700 0,55	3000 0,55	2100 0,55	2050 0,61	Urinmenge in ccm Urineisen in mg
'50 ·81	1650 0,56	1700 0,56	1750 0,56	2400 0,56	1600 0,48	1800 0,48	1850 0,48	1800 0,48	1800 0,48	2500 0,65	1850 0,65	1900 0,65	1700 0,65		Wie oben
'00 .46	1500 0,46	1700 0,38	2000 0,38	1300 0,38											Wie oben

1911	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	1
Juni																
Juli	2500 0,76	1250 0,67	1950 0,67	1450 0,67	1550 0,67	1950 0,67	1600 0,59 ?	1750 0,59 ?	2000 0,59 ?	850 0,59 ?	1350 0,59 ?	1500 0,59	2000 0,59	**1100** **0,59**	**1450** **0,59**	**14** **0.**

zytose sehr ausgesprochen, Polychromatophilie, keine kernhaltigen roten; relative Lymphozytose.

Im Augenhintergrund auch in der Peripherie keine Blutungen. Temperatur in den ersten Tagen manchmal bis 37,8 erhöht, später normal.

Patient erhielt vom 29. 6. ab Salzsäure und steigende Arsengaben. Er klagte gelegentlich über leichte Hämorrhoidalbeschwerden, im übrigen bestanden kaum Klagen bei zuerst leichterer, dann voller Krankenhauskost. Bei der Entlassung war eine Gewichtszunahme um 8 Pfund erreicht. Im Blut: Erythrozyten 2734000, Hämoglobin nach Sahli 80 pCt. Grösse und Form der Erythrozyten viel gleichmässiger, doch noch Megalozyten und ziemlich viel Mikrozyten, verstreute grosse kernhaltige („grosse Normoblasten"), relative Lymphozytose weniger ausgesprochen. (Tabelle 8.)

Die Urinmenge war hier durchschnittlich normal, nur während der der anfänglichen reinen Milchdiät (s. unten) auf 2300 gesteigert. Die anfangs starke Urobilinprobe verschwand während der Beobachtung rasch und wurde unmerklich, noch ehe der Patient einer spezifischen Therapie unterzogen wurde. Wie die Tabelle dartut, ist hier die Eisenausscheidung besonders gleichmässig, sie schwankt nur von 0,59 (etwas unsicher, wahrscheinlich noch etwas zu niedrig) bis auf 0,76 und ist am Anfang und Ende der Beobachtung um weniger als 0,1 mg verschieden. Auch hier kann man, wenn man will, während der Tage der gesteigerten Diurese, trotz sehr eisenarmer Milchkost, etwa vom 22. 6. bis 21. 7. eine erhöhte Ausscheidung herauslesen, doch erreicht nach geringem Abfall auch am Ende der Beobachtung, wo jenes Moment wegfällt, die Tagesmenge wieder 0,70 mg und überschreitet damit ebenfalls den Durchschnittswert von 0,678 (aus 27 Tagen) noch um ein Weniges.

9. Wilhelmine Mü., Dienstmädchen, 36 Jahre alt. In der Familie keine bemerkenswerten Krankheiten. Pat. überstand als Kind Masern. Periode regelmässig, seit dem 14. Lebensjahr bis zuletzt, alle 4 Wochen. Vor 12 Jahren schwerer Gelenkrheumatismus mit Affektion fast aller Gelenke; es blieben Versteifungen in den Handgelenken zurück. Um Pfingsten 1911 Klopfen im Kopf, Mattigkeit, Appetitlosigkeit, blasses und „quittengelbes" Aussehen, im August 1911 ödematöse Schwellungen der Beine, was sich alles schliesslich von selbst wieder besserte. Seit Jahren öfters Durchfälle.

Aufgenommen am 7. Oktober zur Begutachtung. Zart gebaute, mässig genährte Person von ausreichendem Fettpolster und einigermassen straffer Muskulatur. Haare etwas ergraut. Eigentümliche gelbliche Blässe des Gesichts, blasse Schleimhäute. Sehr defektes Gebiss, Prothese auf faulen Stummeln. Starke Versteifung beider Handgelenke, besonders des linken. Am Nervensystem nichts Besonderes. Herz nicht dilatiert, Spitzenstoss im 5. Zwischenrippenraum fingerbreit einwärts der Mamillarlinie. Kurzes Geräusch an Spitze und Pulmonalis. Bauchorgane ohne Besonderheiten,



e 8.

7.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.	
	1150 0,62	1500 0,62	2000 0,62	1550 0,65	2100 0,65	2200 0,65	2900 0,65	2500 0,75	2600 0,75	2800 0,75	2600 0,75	1500 0,76	2400 0,76	Urinmenge in ccm Urineisen in mg
00 70	1500 0,70	1800 0,70												Wie oben

keine Milz- oder Lebervergrösserung. Genitalien normal, virginell. Magen nüchtern leer. Probefrühstück nach 3/4 Stunden unverdaut, grobbrockig, neutral. Stuhlgang regelmässig, bei Fleischabstinenz blutfrei. Im äussersten Umkreis des Augenhintergrundes beiderseits spritzerförmige Blutungen.

Blutbefund: Erythrozyten 1932000. Leukozyten 5700. Hämoglobin nach Sahli 55—60 pCt. Im Trockenpräparat mässige, aber deutliche Poikilozytose, Krüppelformen, einzelne Megalozyten, keine kernhaltigen.

Während der Beobachtung bestanden stärkere Störungen von seiten der Verdauungsorgane nicht, der Appetit war gut, Pat. nahm bis zur Entlassung am 2. 11. etwas (ein halbes Pfund) zu. (Tabelle 9.)

Tabelle 9.

Oktober 1911														Novbr.1911		
18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.	31.	1.	2.	
200 0,34	1300 0,34	1000 0,34	1300 0,34	—	— Menstruation	—	—	—	1200 0,33	1500 0,33	1100 0,33	1000 0,33	1300 0,38 ?	1300 0,38 ?	1300 0,38 ?	Urinmenge in ccm Urineisen in mg

In diesem Falle konnte das Urineisen nur in zwei kürzeren Perioden untersucht werden, zwischen denen die Menstruation lag; die Endpunkte der Beobachtungszeit liegen 15 Tage auseinander. Die täglichen Harneisenmengen, in fünftägigen Perioden bestimmt, schwanken nur zwischen 0,32 und 0,38 mg. Der Durchschnittswert der ganzen Zeit beträgt 0,347 mg, wobei zu bemerken ist, dass anämische Beschwerden entsprechend der noch geringen Schwere des Krankheitsbildes während der ganzen Zeit nicht bestanden und Appetit wie Nahrungsaufnahme ziemlich gleichmässig gut waren.

10. Heinrich Kä., Streckenarbeiter, 46 Jahre alt. In der Familie keine bemerkenswerten Krankheiten. Drei gesunde Kinder, kein Abort der Frau. Pat. will immer gesund gewesen sein, aber seit der Kindheit trotz roter Backen stets etwas gelblich ausgesehen haben. Beim Militär Pferdehufschlag gegen die Nase mit starker Blutung, seitdem Ozaena. Im März 1910 „Influenza". Damals schon „wunde Zunge". Dann arbeitsfähig bis zu erneuter „Influenza" im Februar 1911. Im März ziemlich plötzlich Leibschmerzen um den Nabel herum, seitdem schlechter Appetit, wunde Zunge und wunder Mund, so dass Pat. keine gewürzten Speisen und keine Zigarren mehr vertrug. Seit Anfang April grosse Mattigkeit, Kurzluftigkeit schon nach wenigen Schritten. Bereits Anfang März nasskaltes Gefühl und schiessende Schmerzen in den Beinen, Herabsetzung der Empfindung darin, so dass er nicht bemerkte, wenn er seine Pantoffeln verlor; auch die Schmerzempfindung war herabgesetzt. Dauernd Druck im Magen, nach dem Essen etwas verstärkt. Stuhl verstopft. Kein Erbrechen.



Klinische Beobachtung vom 20. 4. bis 5. 5. 1911: Leidlicher Ernährungszustand, ausreichendes Fettpolster. Auffallend starke gelbliche Verfärbung, vor allem der Körperhaut und des Gesichts, kein Ikterus der Konjunktiven. Trockene Zunge mit Schwellungen und oberflächlichen Erosionen der Papillen. Defektes Gebiss. Ozaena. Nervensystem ohne Besonderheiten, nur Sehnenreflexe etwas schwach, Achillessehnenreflexe nur nach Babinski auslösbar. Im Augenhintergrund keine Blutungen. Herz nicht deutlich verbreitert, kein Geräusch. Leber vergrössert, Rand ziemlich derb, zwei Querfinger unter dem Rippenbogen in der Mamillarlinie. Keine Milzvergrösserung. Im Stuhl bei Fleischabstinenz kein Blut, keine Entozoeneier. Magen völlig achylisch, keine Stagnation.

Blutbefund: Erythrozyten 1675000, Leukozyten (6 Uhr abends) 4910. Hämoglobin nach Sahli 55—60 pCt. Wassermannsche Reaktion negativ. Im Trockenpräparat sehr deutliche Poikilozytose, viel Mikrozyten, Megalozyten, keine kernhaltigen, kein Ueberwiegen der Lymphozyten.

Temperaturen ab und zu etwas erhöht, bis auf 38,4°. Pat. klagte gelegentlich über Kribbeln und Taubsein in Händen und Füssen. Objektiv keine Herabsetzung für feine Berührungen. In der Lumbalflüssigkeit weder Zellen noch Eiweiss vermehrt, Globulin- und Wassermannsche Reaktion negativ. (Tabelle 10.)

Tabelle 10.

April 1911						Mai 1911					
25.	26.	27.	28.	29.	30.	1.	2.	3.	4.	5.	
1800	1500	1700	1700	1750	1700	2500	1600	1400	1100	1200	Urinmenge in ccm
0,46	0,46	0,46	0,15	0,15	0,15	0,70	0,70	0,29	0,29	0,29	Urineisen in mg

Hier zeigt die Urinmenge durchschnittlich normales Verhalten und auch während der vier Milchtage vom 30. 4. bis 4. 5. nur einmal eine vorübergehende Erhöhung: Eiweiss fehlte, die Urobilinreaktion war nur schwach oder negativ. Das in dreitägigem Mischurin bestimmte Eisen zeigte starke Schwankungen, zeitweise, vom 28.—30. 4., auffallend geringe Werte. Letztere etwa auf die Milchkost zu beziehen, ist nicht zulässig, da in der unmittelbar folgenden zweitägigen Periode, wo noch Milchkost bestand, der Wert im Gegenteil seinen höchsten Stand erreichte. Im ganzen ist die Beobachtungszeit hier zu kurz, um irgendwie weitere Schlüsse zu ziehen; die durchschnittliche Tagesmenge, aus 11 Tagen berechnet, beträgt wieder nicht mehr als 0,355 mg.

Des weiteren führe ich noch die Resultate bei zwei Fällen an, die ich kurze Zeit vor dem Tode beobachtete, bei denen aber nur für wenige Tage Bestimmungen gemacht werden konnten. Bei dem einen, einem 56 jährigen Mann, fand ich an 3 Tagen einmal kein Eisen, sonst 0,23 bzw. 0,24 mg, bei dem andern, 62 jährigen, 2 Tageswerte von 0,13 bzw. 0,27 mg.

In folgender Uebersicht (Tabelle 11) sind die Durchschnittswerte des Harneisens nochmals kurz zusammengestellt, zusammen mit der Anzahl der Tage, aus denen der Durchschnittswert gewonnen wurde.

Was nun den Vergleich der hier festgestellten Eisenausscheidung mit normalen Verhältnissen betrifft, so wird, wie mir scheint, in der



Tabelle 11.

	Zahl der zur Berechnung benutzten Tage	Täglicher Durchschnitt		Zahl der zur Berechnung benutzten Tage	Täglicher Durchschnitt
1. Sche.	243	0,273	6. Ga.	39	0,43
2. All.	24	0,265	7. Ja.	20	0,477
3. Pi.	15	0,74	8. Ru.	27	0,678
4. Schw.	34	1,08	9. Mü.	11	0,347
5. Schr.	46	0,457	10. Kä.	11	0,355

Literatur der Tagesdurchschnitt von 1 mg Harneisen manchmal etwas sehr schematisch als Normalmassstab gehandhabt. Wenn man der Sache genauer nachgeht, fehlt dafür durchaus die ausreichende Begründung. Die meisten Autoren berichten sowohl über recht erhebliche Tagesschwankungen bei demselben Individuum, als auch über nicht geringe Differenzen des Durchschnitts bei verschiedenen Personen.

So fand Kumberg (38) in 11 Tagen bei durchschnittlich 0,632 mg Werte von 0,361—1,151 mg, Wolter (84) in 6 Tagen solche von 0,41—1,87, durchschnittlich 0,78 mg, G. v. Wendt (83) Schwankungen zwischen 0,2 und 1,7 mg, Bayer (4) solche zwischen 0,016 und 1,84 mg. Buschs (6) Harneisenwerte stiegen bis 2,7 mg, was er zwar auf Eisenzufuhr bezog, was aber, wie unten zu zeigen sein wird, offenbar ebenfalls nur als Ausdruck der individuellen Ausscheidungsbreite anzusehen ist.

Kommen aber derartige Schwankungen vor, so darf begreiflicherweise, um Zufälligkeiten auszuschliessen, ein Durchschnittswert schon bei ein und derselben Person nur aus einer längeren Reihe von Einzelbeobachtungen genommen werden. Dieser Forderung haben die wenigsten Autoren Rechnung getragen.

Soweit Durchschnittswerte angegeben sind, sind sie zum Teil aus noch kürzeren Beobachtungszeiten gebildet, als die ebengenannten, so der von Damaskin (8), der bei verschiedenen Personen 0,512—1,226 fand, Hueck (25), der 0,72, Mayer (45), der 0,55—1,22, Mayer und Neumann (58), die 0,897—1,139 mg fanden. Hall (22), der einen Durchschnittswert von 45 Tagen angibt, fand nur 0,5 mg mit einem Maximum des Einzelwertes von 0,9 mg. Lässt man die wohl etwas zu hohen Zahlen Gottliebs (18) gelten, so würde man bis zu einem Durchschnitt von 2,59, bei Einzelschwankungen bis zu 3,69 kommen.

So lange demnach nicht erwiesen ist, dass nicht auch normalerweise bei manchen Personen die tägliche Harneisenmenge 1 und sogar 2 mg erheblich überschreitet, kann man von einer Vermehrung bei perniziöser Anämie nicht sprechen, wenn dabei gelegentlich Ausscheidungen von 2 mg oder auch noch darüber auftreten. Eine Vermehrung gegenüber dem Normalen kann erst dann als bewiesen gelten, wenn jene Mengen erheblich überschritten werden. Prüft man in dieser Richtung die Angaben der Literatur, so findet man kaum eine, die als Beweis der Vermehrung zu verwenden ist.

Ein Teil der Ergebnisse scheidet wegen mangelhafter Methodik von vornherein aus, so die von Jolles und Winkler (30). Diese Autoren fanden schon im nor-



malen Urin die offenbar viel zu hohen Werte von 8 mg und bei Anämie das Vier- bis Sechsfache davon. Sie verwandten eine kolorimetrische Methode unter Anwendung der Rhodanreaktion, deren Unzuverlässigkeit durch Krüss (37) genügend erwiesen ist. Auch die ungewöhnlich hohen Ziffern, die Hueck (25) allein für einen Teil des Harneisens, das von ihm sogenannte „locker gebundene" fand, nämlich 6,17—7,44 mg, dürften den Mängeln der kolorimetrischen Methode zuzuschreiben sein, falls nicht ausserdem noch zufällige Verunreinigungen vorlagen. Die Bestimmungen von Hunter (26), der im Urin eines Anämischen 3 Wochen vor dem Tode die Eisenmenge zu 32,26 fand, während sie 2 Tage vor dem Tode nur noch 1 mg betragen haben soll, stammen aus dem Jahre 1890, sind offenbar mit ungenügenden Methoden ausgeführt und wegen ihrer ungeheuerlichen Grösse sowohl, wie wegen der abnormen Schwankungen nicht gut diskutabel. Zuverlässige Bestimmungen aus der neueren Zeit ergaben viel niedrigere Werte. Damaskin (8) bestimmte bei einem Anämischen (leider offenbar ohne Kontrollanalysen) in 2 Tagen einen Durchschnitt von 1,675 mg, bei zwei anderen Fällen, die ausdrücklich als essentielle Anämien bezeichnet werden, durch ein- bzw. zweitägige Bestimmung 2,341 bzw. 2,731 mg Eisen. Wolter (84) fand innerhalb 5 Tagen Schwankungen von 1,37—2,49 und einen Durchschnitt von 2,02 mg, ein anderer Kranker schied in 7 Tagen durchschnittlich 1,63 mg, mit Schwankungen von 1,18—2,07 mg, aus, und bei einem dritten Fall unserer Klinik, der trotz Wolters Einwänden zweifellos eine perniziöse Anämie war, betrug die Ausscheidung in 4 Tagen durchschnittlich nur 0,91 mg, zwischen Extremen von 0,68 und 1,30 mg. Kennerknecht (36) endlich bestimmte als Durchschnitt von 5 Tagen 0,85 mg. Von der letzteren Autorin stammt auch der einzige, sehr erhöhte Wert, der mit zuverlässiger Methodik (nach Neumann) erhalten wurde. Das Mittel von 5 Tagen betrug in diesem Falle 5,99 mg! Dieses Ergebnis steht gegenüber den vielen anderen und besonders den durchweg von mir gefundenen so vereinzelt da, dass ich dabei an Zufälligkeiten, insbesondere Verunreinigung des Urins denken möchte, um so mehr, als es sich um eine poliklinische Patientin handelte.

Wodurch die nicht geringen individuellen Differenzen in der Ausscheidung des Harneisens sowohl bei Gesunden wie bei Anämischen bedingt sind, kann zunächst nicht entschieden werden. Welche Momente für den Wechsel der Ausscheidung bei ein und derselben Person vielleicht in Frage kommen könnten, habe ich bei der Besprechung der einzelnen Fälle oben schon angedeutet. Als wesentliches Resultat ergibt sich jedenfalls folgendes:

Eine Steigerung der Eisenausscheidung im Urin bei der perniziösen Anämie ist nicht erwiesen; sie bewegt sich bei dieser Krankheit ungefähr innerhalb der normalen Grenzen und kann sogar während der ganzen Dauer des Leidens auffallend niedrig sein. Die gefundenen Unterschiede sind wahrscheinlich ebenso wie bei Gesunden der Ausdruck individueller Eigenschaften, die mit der Anämie nichts zu tun haben.

Für den, der bei der perniziösen Anämie einen vermehrten Untergang roter Blutkörperchen voraussetzt, wird dieses Ergebnis zunächst überraschend sein. Entweder findet also, muss man schliessen, in Wahrheit eine vermehrte Blutkörperchenzerstörung nicht statt oder die, noch letzthin von Tartakowsky (79, 80) und Mayer (49) ausgesprochene An-



sicht, dass der Zerfall eisenhaltigen Körpergewebes im Urin zum Ausdruck komme, ist hinfällig.

Um diese Frage zu entscheiden, ist zu untersuchen, ob und wodurch das Harneisen überhaupt beeinflusst werden kann. In welcher Form es ausgeschieden wird, ist unbekannt. Die nächstliegende Annahme wäre die, dass das harnfähige Eisen von der Menge bzw. Konzentration des zirkulierenden abhängt und daraus könnte man folgern, dass bei künstlicher Eisenzufuhr die Harneisenmenge ansteigen müsste.

Was die Zufuhr medikamentösen Eisens betrifft, so fand zuerst Gottlieb (18), dass auch nach längerer Einnahme von Eisenpräparaten keine Vermehrung, sondern sogar eine Verminderung des Harneisens eintrat. Ebenso stellte Kumberg (38) fest, dass die Harneisenmenge, die vor einem Versuche zwischen 0,596 und 0,644 mg schwankte, während dreier Tage mit einer täglichen Eisenzufuhr von mehr als 100 mg keine nennenswerte Veränderung zeigte: sie bewegte sich zwischen 0,420 und 0,599 mg; hinterher ging sie sogar noch etwas herab, auf 0,381—0,413 mg. In einem anderen Versuch, bei dem keine konstante Diät eingehalten wurde, waren die Schwankungen noch erheblich grösser: sie betrugen vor dem Versuch 0,4, während der Eiseneinnahme sogar mehr als 0,7 mg und der Durchschnitt war nicht gesteigert. Es bleibt zwar der Einwand, dass die ganze Versuchsreihe einschliesslich Vor- und Nachperiode sich nur auf 7 Tage erstreckte; doch war das Resultat in den Gottliebschen Versuchen, wo der Urin 30 Tage lang untersucht wurde, nicht anders.

Ein abweichendes Verhalten fand scheinbar, ebenfalls unter Koberts Leitung, Busch (6) bei der Verwendung organischer Eisenpräparate. Nach fünftägiger Vorperiode mit einer Tagesausscheidung von 1,1—1,2 mg genoss er an 2 Tagen hintereinander je 19 bzw. 20 Eidotter. Die Urineisenmenge ging bei dieser Zufuhr von 68 mg organisch gebundenen Eisens nur am ersten Tage auf 1,7 mg hinauf, um schon am zweiten wieder auf 1,2 mg herabzusinken, auf welchem Werte sie auch in der Nachperiode verblieb. Auf Einnahme von Hämoglobin und Hämatin fand sich jedoch regelmässig in den nächsten 4—5 Tagen eine andauernde geringe Steigerung, die freilich meist erheblich unter dem nur einmal erreichten Maximalwert von 1,919 mg blieb. Beeinträchtigt wird der Wert der Resultate, ebenso wie bei Kumberg, dadurch, dass Busch offenbar die bei solchen subtilen Untersuchungen durchaus notwendigen Kontrollanalysen nicht ausgeführt hat. Da ausserdem die reichliche Zufuhr organischen Eisens im Eidotter, das ohne Frage grösstenteils resorbiert wird, nur eine ganz vorübergehende Steigerung erzielte, so dürfte die Annahme allein zulässig sein, dass die Steigerung nach den Derivaten des Blutfarbstoffs nur zufällig war und innerhalb der individuellen Ausscheidungsgrenzen der Versuchsperson lag, zumal bei einem weiteren Versuch mit Hämogallol die Tagesmengen in den nächsten 5 Tagen, trotz konstanter Diät, zwischen 2,7 bzw. 1,6 mg und dem vor der Hämogalloleinnahme vorhandenen Werte von ca. 1,0—1,2 mg hin- und hergingen. Da inzwischen, was damals noch strittig war, die Resorption auch anorganischer Eisenpräparate allgemein anerkannt ist, so könnte die Wirkung der 9—11 mg Bluteisen gegenüber der fehlenden Wirkung von mehr als 300 mg anorganischen Eisens nur darin liegen, dass ersteres besonders gut resorbiert, besonders schwer in den Depots der Leber festgehalten und besonders leicht in harnfähiges Eisen umgewandelt würde, drei Annahmen, von denen keine eine Grundlage hat.

Die Beweise, die Wolter (84) für die Beeinflussung des Harneisens durch Hämatin beigebracht hat, können ebensowenig als stichhaltig angesehen werden. Er verabreichte einem Hunde, den er einen Monat lang mit 1000 g Brot täglich (das 76 mg Eisen enthält) gefüttert hatte und der dabei 0,32 mg Eisen täglich ausschied, an 4 Tagen hintereinander je 1 g Hämatin, mit im ganzen 4 × 66 mg Eisen, und



fand in den nächsten 12 Tagen einen Harneisendurchschnitt von 0,74 mg. Wie seine Tabellen zeigen, sind die Einzelschwankungen sowohl vor wie nach der Hämatindarreichung recht erheblich, so dass bei dem geringen absoluten Unterschied von 3 dmg Zufälligkeiten nicht ausgeschlossen sind und die „prozentuale“ Berechnung ihre sehr grossen Bedenken hat. Hat doch Wolter selbst in einer anderen Versuchsreihe bei ganz konstanter Fleischkost Mengen von 6,54 mg und dann wieder 2,21 mg gefunden; auch wenn man diese Differenzen ausnahmsweise als Folgen von Versuchsfehlern ansieht, bleiben immer noch andere genug von etwa 1—2 mg. Ausserdem kann ein dauernd mit Brot ernährter Hund, wie Reich (64) eingewendet hat, nicht als normal angesehen werden: Die Tiere des letzteren Autors erkrankten mit Durchfällen, wodurch die Urinmenge derart herabgeht, dass die Ausscheidung der harnfähigen Substanzen in unkontrollierbarer Weise beeinflusst werden muss.

Wurden die Versuche unter Vermeidung der ebengenannten Fehlerquellen durchgeführt, so zeigte sich deutlich, dass selbst nach reichlicher Eisenzufuhr durch den Verdauungskanal eine Steigerung des Harneisens ausbleibt.

Ein von Reich (64) mit Hundekuchen gefütterter Hund, der bei grossen Tagesdifferenzen durchschnittlich täglich 0,32 bzw. 0,345 mg Harneisen ausschied, gab nach einer Zulage von 230 mg Eisen in Eisensaccharat auch nur 0,388 mg durch den Urin ab. Die ausbleibende Vermehrung nach Eisensaccharat kann nicht auf fehlende Resorption geschoben werden: Wie Grossenbacher (21) nachwies, erscheint bei Hunden von 100 mg per os gegebenen Eisens nur ein geringer Teil im Kot der nächsten Tage, so dass eine sehr erhebliche Aufsaugung (bei eventuell späterer Wiederausscheidung) angenommen werden muss. Die gleiche ganz unzweideutige Nichtvermehrung konstatierte Reich (a. a. O.) beim Schwein (nach Thomasmehl und Blutmehl), sowie beim Hammel (nach Eisenzucker und Hämol), obwohl bei letzterem eine geringe Eisenaufnahme von ca. 5—6 mg durch gleichzeitige Futter- und Kotanalyse festgestellt werden konnte.

Dass Blutmehl, welches für den Hund (und wohl auch für das Schwein) als normales Nahrungsmittel gelten kann, gleichfalls keine sichere Aenderung der Eisenausfuhr im Harn bewirkt, lässt schon vermuten, dass auch dem Nahrungseisen ein vermehrender oder vermindernder Einfluss nicht zukommen wird. Kumberg (a. a. O.) sowohl wie Busch (a. a. O.) waren bei ihren Versuchen geneigt, die Schwankungen, die sie fanden, auf die Inkonstanz der Diät zu schieben. Veranlassung dazu gab offenbar die halb und halb gemachte Annahme, dass anorganisches Eisen nicht resorbiert würde und daher die Tagesdifferenzen aus Unterschieden in der Nahrungseisenzufuhr entspringen müssten. Oben ist dargelegt, warum die bei organischen Präparaten auftretenden Tagesschwankungen diesen nicht zuzuschreiben sind. Da sie aber, bei konstant gehaltener Diät, auch durch Nahrungseinflüsse nicht verursacht sein können, so folgt, dass sie noch unbekannten Gründen ihre Entstehung verdanken müssen. Die Ergebnisse der beiden Genannten zeigen auch, dass, wenn ein Einfluss der Nahrung überhaupt nachgewiesen werden soll, dies nicht aus kurzen Tagesschwankungen, sondern nur aus solchen Untersuchungsresultaten abgeleitet werden kann, die sich auf längere Perioden beziehen.

Nachdem es bewiesen ist, dass die Resorption des medikamentösen, auch des anorganischen Eisens, auf dem gleichen Wege und in der

gleichen Art wie die des Nahrungseisens erfolgt, dass auch dieses, wenigstens zum Teil, in stark abgebautem, durch Schwefelammonium nachweisbarem Zustand die Darmwand passiert, und nachdem die Einflusslosigkeit der medikamentösen Zufuhr auf das Harneisen offenkundig ist, fällt es von vornherein schwer, im Gegensatz dazu an eine Einwirkung des Nahrungseisens zu glauben. Es bliebe allerdings noch die Möglichkeit, dass doch ein Teil des Nahrungseisens in fest gebundener Form resorbiert, leichter in den allgemeinen Kreislauf gebracht und in harnfähige Form übergeführt wird. Im allgemeinen wird man aber eher das Gegenteil voraussetzen mögen, nämlich dass solches fest gebundenes Eisen dem Organeisen näher steht und als solches in erster Linie zum Aufbau verwandt wird.

Hält man sich an die Tatsachen, so ist von Tierversuchen folgendes anzuführen. Wolter (a. a. O.) verabreichte einem Hunde täglich 2000 g Rindermagen mit einem Durchschnittseisengehalt von 282 mg. Er fand in 14 Tagen eine Durchschnittsausscheidung von 3,94 mg im Urin, die in der ersten Hälfte überschritten, in der zweiten nicht unerheblich unterschritten wurde, das heisst, es nahm die tägliche Ausscheidung noch während der gleichen Fütterung ab. Als dann der Hund nach 4wöchiger Fleischfütterung zu Brotfütterung übergeführt wurde, fand sich als Durchschnitt der Tagesmengen nur 0,32 mg Eisen. In einem zweiten Versuch sind die Unterschiede geringer: bei einer Fütterung von 1500 g Rindermagen mit 211 mg Eisen betrug der Durchschnitt (unter starken Schwankungen von 6,11 bis 0,82!) 2,52 mg, dann in einer 19tägigen Fütterungszeit mit 750 g Schwarzbrot = 57 mg Eisen nur 1,06 mg, mit der Neigung, gegen Ende des Versuchs noch weiter herabzugehen. Die Unterschiede wären zu gross, um vernachlässigt zu werden, wenn nicht die oben gegen die Brotfütterung erhobenen Bedenken bestünden. Reich (a. a. O.) fand zwar bei Hundekuchenfütterung (gleichgültig ob mit oder ohne Eisenzulage) durchschnittlich nur 0,345 bis 0,388 mg gegenüber 0,60 mg bei Pferdefleisch und bei Brot-Blutmehlfütterung, doch war dabei die Diurese verschieden, so dass der Gehalt, aufs Kilo berechnet, ungefähr gleich blieb. Wenn wirklich starke Diureseverminderung die Eisenausscheidung herabsetzt, so hat die Annahme Reichs manches für sich, dass auch eine weniger starke Harnverminderung ihren Einfluss geltend machen muss.

Negative Resultate in bezug auf den Einfluss des Nahrungseisens lieferte diesem Autor auch ein Versuch am Schwein, wobei die Tagesmenge nach Blutmehlzulage sogar etwas, von 4,4 auf 3,9 mg herabging, und einer am Hammel, der wegen des inadäquaten Nahrungsmittels (Blutmehl) jedoch schon mehr zum Thema der medikamentösen Beeinflussung gehört.

Zu diesen Tierversuchen kommen entsprechende Erfahrungen am Menschen. Freilich liegen verhältnismässig wenig Angaben über Harneisenausfuhr bei kontrollierter Kost vor; doch sprechen diese durchaus gegen die Wirkung des Nahrungseisens innerhalb kurzer Frist, und nicht mit Sicherheit für seinen Einfluss innerhalb längerer Perioden.

So fand Bayer (4) bei einem jungen Menschen (mit Schienbeinbruch) bei gleichmässig eisenreicher Kost Harneisenwerte von 0,8 bis 3,53 mg, bei einem Mann mit gutartiger Pylorusstenose Werte zwischen 0,206 und 2,964 kurz hintereinander, andererseits bei einem Osteomyelitisrekonvaleszenten unter eisenarmer Kost Schwankungen zwischen 0,0156 und 1,8396; ein junges Mädchen mit Knietuberkulose schied unter



Tabelle 12. Milch-

Januar 1912			Februar 1912																
29.	30.	31.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.
3650	4450	4300	3800	3550	2650	2100	2400	2000	2200	1800	1550	1600	2100	1550	1450	1000	750	650	1150
0,36	0,36	0,36	0,36	0,36	0,36	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,25	0,25	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19	0,19
3150	3200	3600	4000	5600	4000	4000	4000	3800	4400	4000	4000	4000	4400						

nur Spuren von Eisen enthaltender Nahrung einmal 0,224, dann 2,038 aus. Vergleicht man den Einfluss des Kostwechsels bei den einzelnen Personen, so zeigt die Aenderung des Eisengehalts im Harn ihrer Richtung nach keinerlei Uebereinstimmung; da im übrigen auch die Perioden zu kurz sind, verzichte ich darauf, genauere Zahlen anzuführen.

Ich selbst habe einen Kranken mit dekompensiertem Herzfehler 14 Tage lang auf reine Milchkost gesetzt und während dieser Zeit ausser dem Stuhleisen auch das Urineisen bestimmt.

Aus den Zahlen, die ich hier tabellarisch (Tabelle 12) anführe, geht hervor, dass die durchschnittliche Ausscheidung während der ersten 6 Milchtage 0,36 mg, während der folgenden 6 Milchtage 0,16 mg und während der letzten beiden 0,25 mg beträgt. In der folgenden Zeit, in der der Kranke allmählich wieder zur Durchschnittskost übergeführt wurde, stiegen die Werte, in 7tägigen Mengen bestimmt, von 0,19 über 0,29 auf 0,32 mg. Es scheint, als sei bei allerdings abnorm eisenarmer Kost (bei der aber doch noch etwas Eisen aufgenommen wurde, siehe unten) ein vermindernder Einfluss vorhanden, der sich jedoch erst nach einer Reihe von Tagen bemerkbar macht und noch eine Weile nachwirkt, wenn der Organismus nicht sofort — Patient erhielt erst am vierten Tage nach dem Aussetzen der Milchkost Fleisch — zu eisenreicher Kost übergeführt wird.

Aus den Erfahrungen bei den anämischen Kranken sind Beweise für die Kosteinwirkung gleichfalls nicht zu entnehmen.

Bei Fall 1, der auf der Höhe seiner Erkrankung vom 10. bis 17. 1. 1911 täglich durchschnittlich 2500 ccm Milch erhielt, schwankte die Eisenausscheidung während dieser Zeit zwischen 0,02 und 0,44 mg und betrug durchschnittlich 0,16 mg; in der Vorperiode bemerkt man Werte von 0,33 bis 0,45, in der Nachperiode solche von 0,20 bis 0,12 bis 0,11 mg (vgl. Tabelle 1 und 15).

Im Falle 6, der ebenso lange, vom 28. 5. bis 4. 6. 1911, 3800 ccm Milch täglich erhielt, befindet sich das Harneisen während dieser Zeit mit 0,55 bis 0,61 mg ganz nahe dem Durchschnittswert, steigt während der letzten Milchtage und während der folgenden Zeit sogar auf 0,88 und weiterhin auf den allerdings etwas unsicheren Wert von 1,06 mg (vgl. Tabelle 6).

Bei dem Fall 7 bleibt die Eisenausscheidung während und nach den Milchtagen (vom 20. bis 27. 6. 1911) so gut wie unverändert, eher nimmt sie noch etwas zu (vgl. Tabelle 7) und endlich zeigt sich im



›st 28. 1.—11. 2. 1912.

												März 1912				
18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	1.	2.	3.	4.	
.310	1400	1600	1500	1800	1550	1550	1550	1350	1750	1500	1520	1100	1650	1450	1550	Urinmenge in ccm
).19	0,29	0,29	0,29	0,29	0,29	0,29	0,29	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32	Urineisen in mg
																Eingef. Milch in ccm

Falle 10 noch vor der Milchperiode (vom 28. IV. bis 3. V. 1911) und in deren ersten Tag hineinfallend die sehr geringe Tagesmenge von 0,15, die dann plötzlich auf 0,70 mg in die Höhe geht (vgl. Tabelle 10).

Freilich muss zugegeben werden, dass bei solchen Kranken trotz des Vergleichs nahe beieinander liegender Perioden, also wahrscheinlich bei wenig geändertem Krankheitszustand, doch allerhand unkontrollierbare und rasch wechselnde Einflüsse spielen können.

Aus all dem Angeführten lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass Zufuhr von Eisen durch den Darm in keinerlei Form einen sicher nachweisbaren, unmittelbar merklichen Einfluss auf die Menge des Harneisens hat. Einzelne Tatsachen scheinen dafür zu sprechen, dass bei längerer Ueberladung der Eisenzufuhr oder bei extremer Eisenentziehung eine Wirkung bemerkbar wird. Offenbar wirken derartige Massnahmen auch nur indirekt, mit einer gewissen Latenzzeit, durch Anreicherung oder Verarmung der Eisenreserven; erst wenn diese einen erheblichen Grad erreicht hat, wird vielleicht in geringem Grade auch das Harneisen beeinflusst. Bei dieser Annahme würde also zugeführtes Eisen, soweit es nicht durch den Darm bald wieder ausgeschieden wird, rasch in den Eisendepots Platz finden und diese wären es, die ihrerseits das zirkulierende Eisen auf einer gewissen Konzentration, einem bestimmten Spiegel erhalten, womit die Gleichförmigkeit der Ausscheidung im Urin erklärlich würde.

Immerhin sprechen einige Tatsachen dafür, dass auch die Vermehrung des zirkulierenden Eisens selbst nicht zu einer Vermehrung des Harneisens führt. Die unmittelbare Einbringung von Eisensalzen in die Blutbahn ist freilich, wie Jakobj (28) zeigte, zunächst rasch von Ausscheidung von Eisen im Urin gefolgt, das durch Schwefelammonium gefällt wird, aber offenbar nur, weil es sich noch in kristalloider Form befindet und damit der Ausscheidungsweise anderer Kristalloide unterliegt. Wird der Eintritt in die Blutbahn durch subkutane Anwendung verzögert, so fehlt die Schwefelammoniumreaktion im Harn; das eingespritzte Eisen hat dann Zeit, sich in schwer oder nicht ausscheidbare Verbindungsformen zu verwandeln. Auch nach intravenöser Einführung blieb übrigens in Jakobjs Versuchen die mit dem Harn ausgeschiedene Menge unter 5 pCt.

Der Widerspruch gegenüber Damaskins (8) Angaben, der nach 14 mg subkutan beigebrachten Eisens 40 pCt. als anorganisches Eisen im Urin wieder fand, ist



nur scheinbar; denn Damaskin trennte noch während der nächsten 5 Tage nach der Injektion das mit Schwefelammon direkt niederschlagbare Eisen aus dem eingeengten Urin ab, ähnlich wie später Hueck (25). Dass der Schwefelammoniumniederschlag sich erst nach mehrstündigem Stehen grün färbte, beweist am besten, dass hier nicht eine Ausfällung im chemischen Sinne durch Umsetzung eines kristalloiden Eisensalzes in Schwefeleisen, sondern in der Hauptsache ein physikalischer Vorgang statthatte, wie ihn Reich (s. u.) für die Ausfällung des „locker gebundenen Eisens" annimmt.

Wenn nun auch die Deponierung des Eisens nach Jakobj in den Reserven, speziell in der Leber bereits nach 2—3 Stunden beendet ist, so ist doch bis dahin, bei der geringen Grösse der kristalloiden Ausscheidung, ein teilweiser Uebergang des noch kreisenden Eisens in den kolloidalen Zustand und damit eine Vermehrung des zirkulierenden, nicht kristalloiden, Eisens wahrscheinlich. Es ist daher auch anzunehmen, dass bei den Gottliebschen Versuchen, bei denen einem Hund in 9 Tagen 100 mg Eisen in einzelnen kleineren, die Nieren nicht schädigenden Gaben subkutan injiziert wurden, der Spiegel des zirkulierenden Eisens wenigstens zeitweise erhöht war. Trotzdem betrug die totale Harneisenmenge während der Injektion nur 6,3 mg gegen 10,2 mg in dem gleichen Zeitraum vorher. Dass zirkulierendes, aber nicht kristalloides Eisen bei seiner Vermehrung keine Harneisensteigerung zu machen braucht, geht endlich auch aus Marforis (46) Experimenten hervor, der nach intravenösen Ferratininjektionen in der Harnasche kaum Eisen überhaupt nachweisen konnte.

Wie es, abgesehen vielleicht von extremen Grenzfällen, nicht gelingt, durch Eisenzufuhr das harnfähige Eisen des Körpers zu vermehren, so scheint andrerseits auch das im Körper durch Organabbau (zunächst vom Blutzerfall abgesehen) frei werdende Eisen keinen Einfluss auf das Harneisen auszuüben. Im Hunger wird dauernd Eisen durch den Darm ausgeschieden. Müller (43) fand z. B. bei zwei Hungerkünstlern eine Tagesmenge von 7—8 mg. Diese Menge bleibt erheblich unter dem, was allein durch Eiweissabbau, Muskelsubstanz vorausgesetzt, frei werden muss; darnach müssen sich die Eisendepots anreichern. Dem entspricht, dass z. B. Murmeltiere am Ende des Winterschlafes Siderose der Leber aufweisen [Quincke (61)] und dass Gottlieb (19) beim Hund nach 18tägigem Hunger das Lebereisen auf das 4fache vermehrt fand. Während unter genügender Nahrungszufuhr die beim Abbau entstehenden eisenhaltigen Komplexe, z. T. wohl schon in den Zellen selbst, durch herantretende Nahrungskomplexe gebunden und neu verwendet werden, müssen sie beim Hunger in den Kreislauf und die Depots wandern. Wie weit sie dabei die Menge des zirkulierenden und harnfähigen Eisens beeinflussen, lässt sich schon deswegen nicht sicher beurteilen, weil ja der unmittelbar aus der Nahrung kommende Teil des zirkulierenden Eisens fehlt; jedenfalls aber ist eine Verminderung des zirkulierenden Eisens nicht von vornherein selbstverständlich, zumal möglicherweise im Hunger



ein erhöhter Blutzerfall stattfindet, und die von Damaskin gefundene geringe Eisenmenge von 0,392 mg täglich bei einem abstinierenden Geisteskranken kann daher nicht ohne weiteres als Ausdruck einer solchen Verminderung gedeutet werden.

Klarer liegen die Verhältnisse in den Fällen, wo etwa infolge infektiösen Fiebers oder aus anderen Ursachen ein erhöhter Eiweiss- bzw. Zellzerfall stattfindet.

Damaskin (a. a. O.) fand bei einem Kranken mit Pneumonie Tagesmengen von 0,596 und 0,588 mg. Da, wie oben dargelegt, die verringerte Nahrungsaufnahme innerhalb kurzer Perioden sicher keinen Einfluss hat, so kann aus dem erhaltenen, in der Breite der Norm liegenden Werte nur der Schluss gezogen werden, dass der fieberhafte Prozess und der dabei stattfindende Eiweisszerfall das Harneisen nicht vermehrt. Aehnliche Resultate erhielt ich selbst bei zwei fortgeschrittenen, stark fiebernden Phthisikern. Bei dem einen war die durchschnittliche Tagesausscheidung während einer 9tägigen Periode nur 0,24 mg, bei einem andern betrug sie nur Spuren, 0,08 mg.

Ferner ist aus dem Verhalten des Purinstoffwechsels bei der myelogenen Leukämie bekannt, dass ein erhöhter Zerfall (eisenhaltiger) Zellkerne infolge reichlichen Untergangs multinukleärer Leukozyten stattfindet. Trotzdem fand Bayer (4) das Harneisen bei der Krankheit nicht vermehrt, ja zeitweise zu seiner Verwunderung nur Spuren davon; die grösste Tagesmenge betrug nur 2 mg. Röntgenbestrahlung, die die Ausscheidung im Kot deutlich steigerte, liess die Ausscheidung im Urin unberührt; während derselben fanden sich gleichfalls zeitweise nur Spuren. Ganz entsprechend war das Verhalten von anderen Kranken, denen die Milz oder das Mark der langen Röhrenknochen bestrahlt wurde. Während nach der letzteren Massnahme das Koteisen ganz unverhältnismässig stark anstieg, also Eisen in die Zirkulation gebracht wurde, ging das Urineisen durchschnittlich nicht aus seinen normalen Grenzen heraus.

Ich glaube mit genügenden Gründen dargelegt zu haben, dass das harnfähige Eisen weder durch Eisenzufuhr von aussen, noch durch erhöhten Zellabbau im Körper gesteigert werden kann. Immerhin handelt es sich bei den bisher erörterten Tatsachen um den Untergang von verhältnismässig eisenarmen Geweben. Bei erhöhtem Zerfall des sehr eisenreichen Blutes könnten immerhin andere Verhältnisse obwalten.

Selbstverständlich liegt bei stärkster Blutdestruktion, die nicht nur zur Hämoglobinämie, sondern auch zur Hämoglobinurie führt, die Sache besonders. Denn dann handelt es sich um Ausscheidung kolloidal gebundenen Hämoglobineisens durch die erkrankte Niere. Besonders wichtig wäre aber das Studium der Fälle von Hämoglobinämie, wo die Hämoglobinurie und auch die ihr vorangehende, Nierenschädigung anzeigende Albuminurie gerade noch ausbleibt. Die Tierversuche von Schurig (75) und Laspeyres (42) mit subkutaner Injektion von Hämo-



globin entsprechen, bis auf die dabei aufgetretene Albuminurie, den genannten Bedingungen; beide Autoren fanden dabei reichliche Siderose der Nieren; jedoch beweist dies, wie unten zu erörtern sein wird, nichts für die Ausscheidung. Bis zu einem gewissen Grade nähern sich den oben gestellten Bedingungen Untersuchungen zu Beginn oder zu Ende eines Anfalls von Hämoglobinurie. Unmittelbar nach einem solchen, wo noch Eiweissausscheidung besteht, ist freilich der Versuch nicht rein; und wenn man andrerseits das Ende der Albuminurie abwartet, wird auch die Deponierung der Blutzerfallsprodukte schon weit gediehen, die Hämoglobinämie zurückgegangen sein. Es liegen vereinzelte Untersuchungen vor, von denen sich die von Hueck (25) nur auf das sogenannte locker gebundene Eisen nach hämoglobinurischem Anfall erstreckt, während Giemsa (15) nach einem Schwarzwasseranfalle bei Malaria eine Tagesausscheidung von 1,2 mg Eisen in einer Menge von 2500 ccm hämoglobinfreien Harnes fand. Wenn nun auch die eben angeführten Einwände geltend gemacht werden können, so spricht doch die genannte, ganz normale Ausscheidungsgrösse sehr zu Gunsten der Anschauung, dass erhöhter Blutzerfall, wenn er die Niere ungeschädigt lässt, keine Vermehrung des harnfähigen Eisens mit sich bringt.

Im übrigen ist bekannt, dass der Abbau gerade des Hämoglobins, das in den freien Kreislauf gelangt, sehr rasch erfolgt und zwar hauptsächlich in der Leber. Bei Vögeln, die mit Arsenwasserstoff vergiftet waren, konnten Naunyn und Minkowski (52) bereits $1^1/_2$ Stunde nach der Vergiftung Eisenreaktion an den zu Grunde gehenden, in Leukozyten der Leberkapillaren eingeschlossenen Blutkörperchen sehen, nach 3 bis 4 Stunden war dies bei fast allen der Fall; auch das gelöste Hämoglobin wurde von den Leberzellen rasch aufgenommen und in Hämosiderin verwandelt, manchmal noch ehe blutkörperchenhaltige Leukozyten auftraten.

Der Untergang der normalerweise gealterten roten Blutkörperchen in der Leber wird allgemein angenommen, und auch die Wirkung gewisser Blutgifte hat man sich durch Steigerung der hämolytischen Kraft der Leber zustande kommend gedacht. Erfolgt aber der Bluttuntergang innerhalb gewisser Grenzen in der Leber, so kann es für die Eisenausscheidung im Urin nichts ausmachen, ob innerhalb dieser Grenzen mehr oder weniger zerstört wird, da ja das eisenhaltige Zerstörungsprodukt zunächst gar nicht in den Kreislauf gelangt.

Demnach kann auch die sehr geringe Eisenausscheidung, die ich z. B. bei Chlorose und Ulkusanämie fand, nicht einfach durch verminderte Blutkörperchenzerstörung entsprechend verminderter Blutkörperchenzahl erklärt werden. Ebensowenig dürften die von Abeles (1) gefundenen „erhöhten“ Harneisenwerte bei Hyperglobulie, die in dem einen Fall nur einmal bis 3,12, meist nur auf etwas über 2 mg gingen und in dem anderen 2,0 bis 3,89, durchschnittlich etwa 2,7 mg betrugen, als direkte Folge des zur Blutkörperchenzahl proportional gesteigerten Blutzerfalls betrachtet werden, um so weniger, als in beiden Fällen die Niere geschädigt und in dem



einen bis $1^1/_2$ pM. Eiweiss vorhanden war. Dass aber etwa die Hyperglobulie durch Verminderung der Leberhämolyse zustande komme und damit der Blutkörperchenzerfall mehr im allgemeinen Kreislauf stattfinde, ist vorläufig eine Hypothese, gegen welche durchaus die bei der Krankheit nachgewiesene Hyperplasie des Knochenmarks spricht. Ich selbst konnte übrigens bei einem allerdings nicht hochgradigen Falle (7 Millionen Erythrozyten) und bei nur über kurze Zeit sich erstreckender Untersuchung keine Vermehrung des Harneisens nachweisen.

Der Umstand, dass die Leber vorwiegend die geschädigten Erythrozyten aufnimmt und endgültig zerstört, könnte scheinbar auch erklären, warum bei der perniziösen Anämie selbst unter der Voraussetzung gesteigerter Zerstörung die Eisendiurese nicht zunimmt. In erhöhtem Masse würde diese Erklärung zutreffen, wenn das zerstörende Gift wirklich im Darm entstünde, und also seine Hauptwirkung infolgedessen in relativ konzentrierter Form in der Pfortader und ihren Wurzelgebieten ausübte. Werden die Blutgifte freilich durch Lipoide repräsentiert, die auf dem Lymphweg resorbiert werden, so fiele die letzte Ueberlegung weg. Im übrigen würde auch sie nicht ausreichen, die fehlende Eisenvermehrung im Urin zu erklären. Durch die häufig vorhandene Siderose der Nieren wird nämlich bewiesen, dass an sich bei der perniziösen Anämie vermehrtes Eisen auch in die allgemeine Zirkulation und an die Niere herangebracht wird, sei es nun primär durch direkte Ablagerung der Bluttrümmer, sei es sekundär durch nachträgliche Ausfuhr aus der Leber. In meinem ersten oben angeführten, zur Sektion gekommenen Falle war die Siderose freilich gering, doch ist nicht anzunehmen, dass dies während der ganzen Krankheit ebenso war. Da es ebensowenig wahrscheinlich ist, dass bei keinem von den 11 anderen Fällen jemals Siderosis der Niere bestand, so bleibt nur die Annahme, dass die Ablagerung des Eisens in den Nierenepithelien mit der Eisenausscheidung wenig oder gar nichts zu tun hat. Bestätigt wird das durch Ergebnisse bei einer Erkrankung, die allgemein als Folge erhöhter Fragilität der in ungefähr normaler Menge zirkulierenden Erythrozyten gilt, und bei der die vereinzelten Sektionen enorme Siderose auch der Nieren ergaben, dem familiären hämolytischen Ikterus. Ich fand bei einem solchen Patienten mit über 4 Millionen Erythrozyten in zwei dreitägigen, aufeinander folgenden Untersuchungsreihen einen Tagesdurchschnitt von nicht mehr als 0,92 bzw. 0,99 mg. Dasselbe beweisen endlich die Ergebnisse von Samuely (70), der bei Pyrodinhunden während einer fast dreimonatigen Vergiftungsperiode das Harneisen dauernd kontrollierte und kein Ansteigen der Menge feststellen konnte, obwohl die Sektion ausgesprochene Siderosis der Nieren ergab.

Die Niere verhält sich also bei vermehrter Eisenzufuhr zu ihr im wesentlichen wie ein Depotorgan. Sieht man von den ganz anders zu beurteilenden Fällen ab, wo infolge künstlicher Ueberschwemmung der Zirkulation mit kristalloidem Eisen dieses in noch kristalloider Form in den Urin geht, so ist die Eisenausscheidung, vorsichtig ausgedrückt,



in weitem Masse unabhängig von der Zufuhr zur Niere. Damit stimmt überein, dass man bei Siderosis der Niere die Eisenreaktion gebenden Körnchen nur ganz ausnahmsweise im Lumen der Harnkanälchen findet (vgl. auch Schurig a. a. O.). In diesen Fällen ist die Erscheinung wahrscheinlich durch Absterben und Desquamation vereinzelter Nierenepithelien bedingt. Eine Sekretion, etwa durch mechanische Ausstossung aus dem Epithel, findet offenbar nicht statt.

Dass Eisendepots in der Niere die Sekretion nicht wesentlich zu steigern vermögen, erweckt zunächst die Vorstellung, dass das ausgeschiedene Eisen sich in einer ganz besonderen Verbindungsform befindet, der es seine Harnfähigkeit verdankt, während die ausscheidende Fähigkeit der Niere gegenüber dem Depoteisen versagt.

Gegen eine solche Anschauung sprechen aber mancherlei Gründe. Das Eisen befindet sich im Urin in kolloidalem Zustande, wie aus Zickgrafs (89), Wolters (84) und Reichs (64) Untersuchungen hervorgeht. Kobert (33) hatte, da sich das Harneisen selbst mit starken Säuren nicht freimachen lässt, angenommen, dass es in einer hoch organisierten Verbindung vorhanden sei, und dementsprechend gefolgert, dass die gelegentlich teilweise gelingende Ausfällung mit Schwefelammonium auf anderes, „locker gebundenes" Harneisen bezogen werden müsse. Reich (64) hat jedoch mindestens sehr wahrscheinlich gemacht, dass die Schwefelammoniumwirkung hierbei lediglich als physikalische Kolloidfällung aufzufassen ist. Er konnte auch mit anderen Kolloidfällungsmitteln das Harneisen häufig total ausflocken und den ausgewaschenen Niederschlag in verdünnten Mineralsäuren als Ferrisalz glatt zur Lösung bringen. Damit ist zunächst einmal bewiesen, dass das Eisen im Harn seine Unangreifbarkeit nicht einer besonderen Verbindungsform, sondern seinem kolloidalen Solzustand verdankt, und es wird dadurch unwahrscheinlich, dass es etwa unter den komplizierten, z. T. stickstoffhaltigen Kolloiden enthalten ist, die sich im Urin normalerweise in der Menge von 0,4—1,2 g finden. Ausserdem sind diese Harnkolloide reversibel [vgl. Rosenbach (65)], während der Harneisenniederschlag bei Reichs Versuchen trotz vielfachen Auswaschens unvermindert auf dem Filter blieb und nicht durch dieses ging, also irreversibel zu sein scheint. Dies spricht sehr für die Annahme Reichs (a. a. O.), dass das kolloidale Harneisen eine anorganische Ferriverbindung sei, wenngleich wohl eine lockere organische Verbindung, etwa von der Art eines „Eisenalbuminats", nicht ausgeschlossen werden kann.

Findet sich aber das Eisen in solcher relativ einfachen, leicht zerspaltbaren oder gar in anorganischer Form im Urin, so steht es dem Eisen der Siderosis sehr nahe. Auch dieses ist ja eine relativ unkomplizierte Verbindung: es gibt bekanntlich sofort Schwefelammoniumreaktion und findet sich nach Quincke (60) als Eisenalbuminat, während andere Autoren Kunkel (39), Auscher und Lapique (3) noch



einfachere Verbindungen annehmen und z. B. in dem braunen Eisenpigment eine Art Eisenhydroxyd sehen. Wie dem auch sei, wenn das Siderosiseisen und das Harneisen beide einfache, den anorganischen mindestens nahestehende Verbindungen sind, so ist es nicht wohl zu verstehen, dass das Siderosiseisen sich zur Ausscheidung wesentlich anders verhalten soll als das normalerweise in die Niere gelangende. Die fehlende Zunahme der Ausscheidung bei Siderosis kann dann nur so zu erklären sein, dass die Niere von dem zugeführten Eisen eben nicht mehr als eine gewisse Menge für die Ausscheidung verarbeiten kann und dass diese Menge häufig schon normalerweise erreicht wird.

Versucht man sich über die Ursache dieses Verhaltens ein Bild zu machen, so lässt sich vielleicht in allgemeinen Zügen folgende Theorie der Harneisenausscheidung aufstellen:

Das in das Epithel der gewundenen Harnkanälchen aufgenommene Eisen unterliegt dort der Einwirkung der Substanzen, die anderweit bei der Sekretion durch die Epithelien hindurchgehen. Wieviel von den harnfähigen Substanzen im Glomerulusfiltrat, wieviel in den Epithelien sezerniert wird, ist zum Teil noch strittig; ziemlich allgemein aber nimmt man an, dass von den Epithelien z. B. die Phosphorsäure unter Abspaltung aus ihren höheren Verbindungen ausgeschieden wird. Die Phosphorsäure wird dann mit den deponierten Eisenverbindungen in Reaktion treten müssen, und es ist wohl denkbar, dass dabei auch lösliche Produkte (etwa primäres Ferriphosphat) entstehen, die als solche oder nach Umsetzung mit der Kohlensäure der Zellen ausgeführt werden mögen. Auch durch direkte Einwirkung der ja relativ stark mit Kohlensäure gesättigten Zellflüssigkeit auf die eisenhydroxydartigen Verbindungen findet möglicherweise in geringem Grade eine Bildung löslichen Eisenhydrokarbonats statt. Treten die gelösten Verbindungen dann, sei es nun als Phosphate oder Karbonate in die Harnkanälchen über, so treffen sie dort mit dem Glomerulusfiltrat zusammen, und es ergibt sich bei der Mischung eventuell eine Lösung von verminderter Azidität und verminderter Kohlensäurespannung, was beides in der Richtung der Umsetzung zu unlöslichen Verbindungen (etwa tertiärem Ferriphosphat bzw. Eisenhydroxyd) wirken muss. Für die kolloidale Suspension dieser festen Verbindungen im Momente der Entstehung sind aber bei der ausserordentlich grossen Verdünnung sehr günstige Umstände gegeben.

Die Bildung der löslichen Eisenverbindungen in den Nierenepithelien kann nach der Natur der dabei spielenden chemischen Vorgänge nur bei erheblichem relativem Ueberschuss der lösenden Substanzen und nur in ganz geringem Umfange stattfinden, bis zu einem sehr niedrig liegenden Maximum, das nicht überschritten wird, auch wenn an sich mehr deponiertes Eisen zur Verfügung steht. Sie erscheint damit wesentlich abhängig von der Quantität der sezernierten Phosphorsäure und der Kohlensäurespannung bzw. der gebildeten Kohlensäuremenge in



den Nierenepithelien. Da letztere selbst wieder von der Tätigkeit der Zellen abhängt und erstere in nicht allzuweiten Grenzen schwankt, so würde es unter der erwähnten Annahme verständlich sein, warum auch die Eisenausscheidung zwar individuell verschieden, aber bei derselben Person, trotz vorhandener Tagesschwankungen, für längere Fristen ziemlich konstant ist und durch vermehrte Heranführung von Eisen an die Niere nicht gesteigert werden kann.

Wenn es also aussichtslos erscheint, durch die Bestimmung des Harneisens Aufschlüsse über die Grösse des Abbaues eisenhaltiger Gewebe und damit auch des Blutes zu gewinnen, so bleibt noch zu erörtern, was sich vielleicht aus der Untersuchung des Koteisens erfahren lässt. Hier muss man sich von vornherein darüber klar sein, dass, während man im Urin die Ausscheidungsgrösse selbst bestimmt, die Abfuhr im Kot stets nur einen mehrfach zusammengesetzten Bilanzwert darstellt, der die Ausscheidung durch den Darm niemals parallel gesetzt werden darf; die Beziehung beider lässt sich nur durch eingehende Ueberlegungen erschliessen. Nun kann man theoretisch das mit der Nahrung eingeführte Eisen nach den Wegen, die es macht, in drei Teile teilen: Ein erster Teil geht als „ungenutztes Nahrungseisen" unresorbiert durch den Darm. Ein zweiter wird resorbiert, aber nicht zum integrierenden Organbestandteil, sondern verlässt, unter Umständen nach vorübergehender Deponierung, den Körper entweder ganz unverändert oder als Abbaurest eines eisenhaltigen, lediglich als Brennmaterial dienenden Nahrungskomplexes; dies ist das „nicht organisierte Reserveeisen". Ein letzter Teil endlich, das „Organeisen" wird als integrierender Bestandteil zum Gewebsaufbau verwandt als Ersatz für das beim Abbau verloren gegangene Gewebseisen. Dieser Teil ist es, der hier wesentlich interessiert.

Wenn nun der Körper seinen Organbestand erhält und für alle Gewebsteile eine durchschnittlich normale Zusammensetzung existiert, die nicht wesentlich schwanken darf, mit anderen Worten, wenn es neben dem „obligatorischen" nicht noch „fakultatives", durch eisenfreie Verbindungen ersetzbares Organeisen gibt, so wird die Bilanz des auf- und abgebauten Gewebseisens im ganzen immer gleich Null sein; und wenn keine Hemmung der Ausscheidung stattfindet, wird sie sich auch im Koteisen als Null darstellen, gleichgültig, wieviel für den Abbau aus dem Darm gedeckt und wieviel schon im Körper durch Verwendung des abgebauten wieder gewonnen wird.

Es ist von vornherein wahrscheinlich (und die unten angeführten Versuche beweisen es), dass der Körper auch den Gesamtbestand des nicht organisierten Reserveeisens, das hier abweichend von Quinckes Definition nicht nur das Depot-, sondern auch das zirkulierende Eisen mit umfasst, konstant zu halten bestrebt ist, dass also auch die Bilanz



dieses Teils des Eisenstoffwechsels nach der Null tendiert, wenn man eine gleichmässige Kost gibt und längere Zeiträume berücksichtigt. Bei freigewählter wechselnder Kost schwankt sie allerdings erweislich innerhalb kurzer Fristen stark hin und her.

Aus den Eisenstoffwechselversuchen von Grossenbacher (21) geht z. B. hervor, dass bei Hunden zeitweise eine starke Eisenaufnahme in den Körper stattfindet. Allerdings handelte es sich in den Versuchen um wachsende Tiere. Es wurden 250 g Pferdefleisch gegeben; wenn man davon nur 150 g als mageres Fleisch annimmt, so würde die Eiseneinfuhr etwa 24 mg ausmachen, während die Abfuhr selbst bei dem stärker ausscheidenden, milzlosen Tiere nur 20 mg, bei dem anderen etwas über 9 mg betrug. Noch grösser war die Differenz in 2 Monate später ausgeführten Versuchen, wo bei 300 g Pferdefleisch die Abfuhr nicht grösser, bei dem milzlosen Hund sogar kleiner war. Aehnliches ergibt sich aus den Bestimmungen von Bayer (4). Dieser fand bei drei Jungen im Alter von ungefähr 16 Jahren nach einer Zufuhr von angeblich 0,14 und 0,24 g Nahrungseisen 7—9 mg tägliche Ausscheidung, bei 0,3 g Nahrungseisen 26—28 mg, bei einer bis 80 mg heruntergehenden Zufuhr noch immer 6—10 mg. Wenn hier noch der Einwand gemacht werden könnte, dass es sich um wachsende Individuen handelt, so gilt das nicht mehr für einen 44 jährigen Leukämischen, der bei einem 9tägigen Versuch mit mindestens 0,78, zeitweise 1,77 g (!) Nahrungseisen 6—11 mg und bei einem wegen gutartiger Pylorusstenose Operierten, der bei 1,5 g Zufuhr 15—25 mg ausschied. Freilich sind die tabellarisch berechneten, von Bayer nicht näher detaillierten Nahrungseisenwerte offenbar fehlerhaft. Bei den letztgenannten Patienten würde die tägliche Eisenretention nämlich mehr als 1 g, während der ganzen Versuchszeit fast 10 g betragen, ein ganz unmögliches Ergebnis. Da schwer einzusehen ist, wie derartige Mengen wieder losgestossen werden sollen, und nicht angenommen werden kann, dass auch die Ausscheidung, die sich in der von Bayer untersuchten Zeit nach Milligrammen bemass, zeitweise sich übermässig steigert, so würde in kurzer Zeit der Körper das Eisen buchstäblich pfundweise in sich bergen.

Immerhin muss doch die Eisenzufuhr in der ersten Versuchsreihe Bayers (a.a.O.) gegenüber der Ausscheidung von 8—9 mg schon aus dem aufgenommenen Rindfleisch (320 g) ca. 50 mg täglich betragen haben, womit in kurzer Zeit eine beträchtliche Aufnahme in den Körper gegeben wäre. Soll der Eisenreichtum des Körpers nicht immer mehr zunehmen, so muss zu anderen Zeiten die Rückgabe durch den Darm erheblich ansteigen. Allerdings ist es nach einer Reihe von Tatsachen wahrscheinlich, dass der Eisengehalt des Körpers im Laufe des Lebens langsam zunimmt, im allgemeinen aber wird für ihn die Möglichkeit bestehen müssen, die überschüssigen Mengen wieder loszuwerden; so fand denn auch z. B. v. Wendt (83) gelegentlich negative Bilanzen bis 25 mg. Es ist anzunehmen, dass die Ausstossung des beim Organabbau freiwerdenden und des aus der Nahrung stammenden überschüssigen Reserveeisens, offenbar wegen der besonderen Verbindungsform, viel leichter erfolgt als die Ausfuhr künstlich, durch Injektion angelegter Eisendepots, die nach Gottliebs (19) und Zimmermanns (88) Versuchen am Hund sehr langsam mobilisiert werden.

Da also der Körper vorübergehend grosse Mengen Eisen aufnehmen und verhältnismässig rasch wieder abgeben kann, ist unwahrscheinlich, dass die ungefähre Gleichheit von Zu- und Abfuhr, die, wie in den Versuchen G. v. Wendts (83), bei konstanter (analysierter!) Kost bald eintritt, einfach darauf beruht, dass der Körper seinen Eisenbedarf hauptsächlich in der inneren Zirkulation deckt, von dem dargebotenen Nahrungseisen nur sehr wenig resorbiert und es grösstenteils durchpassieren

lässt. Viel wahrscheinlicher ist, dass eine Angleichung der Sekretion an die Resorption stattfindet. Die entgegengesetzte Meinung, der sich v. Wendt (a. a. O.) anschliesst, kann aus seinen Bilanzen in Wahrheit nicht begründet werden; diese sprechen vielmehr in dem oben erwähnten Sinne. Sie lassen z. B. ganz schlagend die Resorption sehr erheblicher Mengen von eingeführtem medikamentösem Eisen erkennen, das erst in den der Eisenmedikation folgenden Tagen, durch Wiederausscheidung, das Koteisen vermehrt. Auch theoretisch ist ein solcher Mechanismus verständlicher als eine Funktion des Darmes, die aus gebotenen Nahrungsmitteln einen bestimmten Bestandteil zu einer Zeit in grossen Mengen resorbieren, zu anderen je nach dem Bedarf elektiv fernzuhalten vermag. Man braucht sich nur zu denken, dass (im Gegensatz zum Verhalten der Nieren) die Ausscheidung durch den Darm cet. par. der Konzentration, dem „Spiegel" des zirkulierenden Eisens oder einer Funktion davon proportional ist; dann muss vermehrte Zufuhr den Spiegel so lange erhöhen, verminderte ihn so lange erniedrigen, bis die ausgeschiedene Menge der zugeführten gleich ist. Eine entsprechende Vorstellung lässt sich für die Auffüllung und Entleerung der Depots entwickeln. Als notwendige Folge ergibt sich dann, dass jeder Grösse und, wenn nicht alle Eisenverbindungen gleich gut ausscheidbar sind, auch jeder Form der Zufuhr ein bestimmter Reserveeisenbestand zugeordnet ist, auf den der Körper sich automatisch einstellt; ferner muss bei jeder Aenderung der Resorptionsgrösse eine gewisse Ausgleichzeit vergehen, bis der neue Bestand und damit wiederum Gleichheit von Aufnahme und Abgabe erreicht ist. Im übrigen sind die gleichen Faktoren auch bei den Bewegungen des Organeisens wirksam zu denken. Wird, statt aus dem Darm, eisenhaltiges Material infolge Zerstörung und Verminderung eisenhaltigen Gewebes in den Kreislauf gebracht, so wird dies seinerseits so lange speichernd wirken, bis die regelmässige Abfuhr um den regelmässig zugeführten Betrag zugenommen hat.

Halten wir uns zunächst an das Tatsächliche, so folgt, wie gesagt, aus den Ergebnissen v. Wendts, dass bei gleichmässiger Kost eine annähernde Gleichheit von Aufnahme und Abgabe des Eisens durch den Darm verhältnismässig rasch eintritt und dass sie bei verschiedenem, auch sehr geringem Eisengehalt der Kost eintreten kann.

Abgesehen von einzelnen, besonders liegenden Ausnahmen, fand v. Wendt nach genügend langer Vorfütterung bei verschiedener Kost mit ganz verschiedenem Nahrungseisen (das jedoch 28 mg nicht überschritt) stets eine (negative) Bilanz, die selten über 6 bis 7 mg hinaus ging. Dieser Wert ist gering, wenn man bedenkt, dass er auch die Bilanz des Organeisens noch mit enthält und dass zeitweise eine Kost genossen wurde, die durch ihre Eiweissarmut das Stickstoffgleichgewicht unmöglich machte, so dass durch Abbau von Organeiweiss Organeisen in Verlust gehen musste. Dass die Bilanz noch niedrigere und auch positive Werte



haben kann, zeigen meine eigenen Versuche, wo bei einer 14 Tage lang durchgeführten Milchkost von täglich etwa 5 mg noch fast 3 mg im Körper zurückgehalten wurden. Das Ueberwiegen der Abfuhr ist also selbst bei geringer Eisenzufuhr nicht unvermeidlich und der absolute Eisenersatzbedarf des Organismus sehr gering (s. u. Tabelle 13).

Die für die Beurteilung der Organeisenbilanz notwendige Bedingung, dass Ein- und Ausgabe des Eisens sich ins Gleichgewicht bringen lasse, erscheint demnach erfüllbar; und die dazu nötige Darreichung gleichmässig eisenhaltiger und auch sonst möglichst gleichmässiger Kost muss natürlich in jedem Falle möglichst exakt durchgeführt werden. Man kann von vornherein keine verwertbaren Resultate erwarten, wenn man, wie Kennerknecht (36), einige Tage lang, noch dazu „nach Anweisung" eine „normale Kost" nehmen lässt und das aus dem Kot nicht durch totale Veraschung, sondern durch Aether- und Salzsäureextraktion gewonnene Eisen mit einer angenommenen Normalzahl des Koteisens vergleicht.

Da nun bei verschiedener Eisenzufuhr Konstanz des Reserveeisens zu erreichen ist, so fragt es sich noch, ob besondere Gründe vorhanden sind, Nahrung von geringem oder grösserem Eisengehalt zu wählen. Wenn mit dem Kot selbst im Hunger nur 7 bis 8 mg aus dem Zellzerfall stammendes Eisen abgegeben werden [Müller (43)], bei genügender Nahrungszufuhr aber weniger (s. u.), muss dahin gestrebt werden, die oben genannten Bilanzwerte des Reserveeisens von ca. 6 mg möglichst noch zu verkleinern, um die Organeisenbilanz ihr gegenüber möglichst gross erscheinen zu lassen und möglichst wenig zu verschleiern. Da der Körper nur geringe Eisenmengen zum Ersatz braucht (s. o.), liesse sich dies am bequemsten durch möglichste Verringerung der Zufuhr erreichen, womit auch gleichzeitig das ungenutzte, durch den Darm gehende Nahrungseisen vermindert wird, was seinerseits die Beurteilung der Organeisenbilanz noch sicherer machen würde. Ferner wäre bei geringer Zufuhr zur Herstellung des Gleichgewichts nur die Ausscheidung etwa momentan im Körper überschüssig kreisenden Reserveeisens nötig, wodurch der Eintritt des Gleichgewichts beschleunigt werden muss und die praktische Durchführung der Versuche sehr erleichtert wird. Ich habe dementsprechend Milchkost verwandt, obwohl bei dieser Nebenwirkungen auf den Eisenstoffwechsel möglich sind, von denen unten die Rede sein soll.

Angenommen nun, es sei Konstanz des Reserveeisens und Gleichgewicht seiner Ein- und Ausfuhr erreicht, so wird im Kot, abgesehen von dem einfach durchpassierenden, wesentlich die Bilanz des Organeisens zum Ausdruck kommen, sofern aufnehmende und abführende Funktionen des Körpers seinen Schwankungen ausreichend folgen. Geht also etwa der Eisenbestand eines Gewebes, sagen wir des Blutes, in bestimmter Zeit vom Betrage F_1 auf den Betrag F_2 zurück, so verliert der Organismus die Organeisenmenge F_1—F_2, die in den Aus-

scheidungen, d. h. im wesentlichen also im Kot erscheinen muss. Für diese Grösse ist nun aber, wie ohne weiteres ersichtlich, nur Minuend und Subtrahend, d. h. Anfangs- und Endbestand des Organeisens massgebend. Dagegen ist es, immer unter den erwähnten Voraussetzungen, völlig gleichgültig, in welcher Weise des näheren diese Verminderung zustande kommt, ob sie etwa (nur theoretisch den extremsten Fall angenommen) dadurch etsteht, dass bei normalem Verbrauch nichts neu aufgebaut wird, oder ob die Verminderung das Endresultat massiger Zerstörung eisenhaltigen Gewebes bei gleichzeitigem Wiederaufbau des grössten Teils ist; die Differenz $F_1—F_2$ bleibt die gleiche, wenn die (beliebig gross anzunehmende) Menge Eisen F_3 dekomponiert und wieder aufgebaut wird: $F_1 - F_3 + F_3 - F_2 = F_1 - F_2$. Mit anderen Worten, man erfährt aus der Feststellung der ausgeschiedenen Eisenmenge $F_1 - F_2$ nicht mehr, als was man, wahrscheinlich exakter, durch Bestimmung der Blutmenge und ihres Eisengehaltes zu Anfang und Ende des Versuchs erfahren würde. Niemals kann man so erfahren, was nun eigentlich zur Eisenverarmung führte, ob etwa eine mangelhafte Hämoglobinbeladung der neugebildeten Erythrozyten, wie bei der Chlorose, oder ob eine massenhafte Dekomposition und Neubildung von Organeisen stattfand. Die im Kot gefundene Bilanz orientiert niemals über die Grösse der Zerstörung, sondern nur über Veränderungen des Bestandes. Am deutlichsten wird das dann, wenn man einem blutzerstörenden Prozess durch Neubildung gerade die Wage gehalten denkt, in diesem Falle wird die Bilanz = 0 und doch kann dabei ein Blutuntergang von beliebiger Stärke stattfinden.

Nun trifft offenbar die Voraussetzung, dass die Mobilisation und Ausfuhr der entstehenden eisenhaltigen Schlacken dem Blutzerfall prompt folge, nur innerhalb enger Grenzen zu. Anscheinend leidet die Ausscheidung schon bei mässiger Zunahme der Zerstörung, wie der Prozess der Siderosis zeigt, und das muss die Organeisenbilanz massgeblich beeinflussen. Man nehme einmal den einfachsten Fall, wo eine Zeitlang Zerstörung und Regeneration sich ausgleichen, also an sich die Bilanz = 0 sein würde (was bei der Kürze der meisten Versuchsreihen annähernd zutreffen mag), gleichzeitig aber infolge der Massenhaftigkeit der Zerstörung Siderosis eintritt, so kommt das Siderosiseisen nicht in den Kot; und da somit notwendig zur Erhaltung des Bestands (Konstanz des Reserveeisens ist ja vorausgesetzt) Eisen aus der Nahrung genommen werden muss, dem keine Ausscheidung entspricht, so wird eine positive Eisenbilanz des Körpers die Folge sein. Eine solche kann bei jedem, grossem oder kleinem Blutkörperchenbestande eintreten. Die Bilanz wird erst dann wieder Null werden, wenn durch Nachlassen der Zerstörung der Organismus die produzierte Schlackeneisenmenge gerade eben zur Ausfuhr zu mobilisieren vermag, und gar eine negative Organeisenbilanz, also Eisenausfuhr im Kot, wird erst dann zustande kommen,



wenn ausser den gerade entstehenden Eisenschlacken noch Eisen zur Ausfuhr gelangt, das aus den gefüllten Siderosisdepots mobilisiert wird.

In erhöhtem Masse gelten diese Erwägungen, wenn, wie einige annehmen, bei der perniziösen Anämie die Mobilisation des Eisens aus den Depotorganen vermindert bezw. erschwert ist. Ziegler hat diese Meinung in der speziellen Fassung vertreten, dass infolge der von ihm angenommenen Verminderung der Blutbildung (und damit auch der Blutzerstörung) der Eisenbedarf der Blutbildungsstätten nachlasse und so eine Anstauung (sei es nun von Schlacken, sei es von zugeführtem Nahrungseisen) in den Depotorganen zustande komme. Er muss demgemäss voraussetzen, dass der mangelhafte Eisenverbrauch zur Blutbildung und die dadurch zunächst bedingte Erhöhung des Eisenspiegels in der Zirkulation entweder zu Mehrablagerung in den Depots führt oder direkt auf die Ausfuhr aus diesen depressiv zurückwirkt. Diese Anschauung lässt sich aber mit den vorhandenen Tatsachen nicht wohl vereinbaren. Nach diesen sucht vielmehr, wie gesagt, der Körper ohne direkte Abhängigkeit vom „Organeisenbedarf" einen gewissen Reserveeisenbestand zu erhalten und sich mit vermehrter Zufuhr durch vermehrte Abfuhr auseinanderzusetzen. So fehlt ja beispielsweise bei Chlorose, wo der Körper das zugeführte Eisen nachgewiesenermassen mangelhaft verwerten kann, seine Anhäufung in den Depots. Demnach dürfte auch sonst bei durchschnittlicher Zufuhr das in die Blutbildungsstätten nicht aufgenommene Eisen wie anderes überflüssiges, den Körper durch die Ausscheidungswege verlassen. Eine Schädigung der eisenverarbeitenden Funktion der Depots selbst, der zu abnorm gesteigerter Eisenstapelung führen muss, wäre hingegen bei der Schwere der Grundkrankheit durchaus denkbar.

Wie dem auch sei, selbst bei intaktem Zellleben der Depotorgane hat deren Fähigkeit, zugeführtes Eisen kreislauf- und verwendungsfähig zu machen, eine Grenze. Es muss dies, für sich allein genommen, dahin führen, dass bei zunehmender Zerstörung und damit eintretender Retention der Eisenstoffwechsel zu positiver, bei abnehmender zu negativer Bilanz tendiert. Da nun andererseits bei starker Zerstörung gleichzeitig der Bestand zur Verminderung neigen wird, was die Bilanz nach der negativen Seite schiebt, und umgekehrt, so spielen jederzeit nebeneinander zwei Faktoren, die sich in ihrer entgegengesetzten Wirkung teilweise oder ganz kompensieren können.

Wenn nun auch alle diese Erwägungen und Voraussetzungen gelten, was ja wegen ungenügender Kriterien immer problematisch bleibt, so werden doch auch dann die erhaltenen Ergebnisse stets nur mit Vorbehalt zu verwerten sein. Denn Schwankungen des Bestands einerseits und Verhältnis von Mobilisation und Deposition andererseits sind zwar vielleicht die wichtigsten, aber sicher nicht die einzigen Faktoren, die die Bilanz des Organeisens im Kot beeinflussen. Alle Beeinflussungen

zu erörtern, ist überhaupt unmöglich, geschweige denn sie durch Versuche zu studieren. Doch brauche ich z. B. nur kurz darauf hinzuweisen, wie gerade bei der perniziösen Anämie neben den Blutveränderungen einhergehende Stoffwechselstörungen die Bilanz modifizieren müssen. Ihre Berücksichtigung würde bei einer mit allen Mitteln durchgeführten Untersuchung die Kontrolle des Gesamtstoffwechsels fordern, auf die ich bei meinen zunächst nur orientierenden Versuchen vorläufig verzichtete.

Ehe ich auf die praktische Durchführung der letzteren selbst eingehe, muss ich noch einiges über die Feststellung der Bilanz vorausschicken. Die Vorteile eisenarmer Kost speziell für die rasche Erreichung der Reserveeisenkonstanz wurde oben bereits auseinandergesetzt. Insbesondere bei positiver Eisenbilanz müssen sie hervortreten, da dabei ausser der Abfuhr noch der Eisenbedarf der Organe zur Beseitigung etwa überschüssig kreisenden Eisens wirkt. Besteht dann bei Versuchsbeginn bereits eine gewisse Kontinuität der Organeisenbilanz, so müsste die Grösse der positiven so zu ermitteln sein, dass man zu der gegebenen eisenarmen Nahrung so lange steigend Eisen zulegt, als die gegebene Menge eben noch einbehalten wird, während die negative sich einfach in der Grösse der Abfuhr zu erkennen geben müsste.

Zu gedenken ist hierbei noch der Möglichkeit, dass durch die plötzliche Aenderung der Kost auch die Ausscheidungsverhältnisse des Organeisens geändert werden. Alle bisherigen Betrachtungen gingen von der vereinfachenden Voraussetzung aus, dass kreisendes Eisen von verschiedener Abstammung etwa die gleiche Ausscheidungsfähigkeit besitze. Es ist sehr fraglich, ob das zutrifft. Manches spricht dafür, dass speziell das aus dem Blutzerfall kommende Eisen schwer beweglich ist. Nun muss die Zuführung eisenarmer Nahrung die Zahl der Komplexe mit „eisengierigen“ Affinitäten steigern und vielleicht einen Teil des Schlackeneisens in Verbindungsformen überführen, die andere Ausscheidungsquotienten haben, so dass das bei Versuchsbeginn vorhandene Gleichgewicht erst in ein neues übergehen muss.

Nach diesen theoretischen Erörterungen wird man es gerechtfertigt finden, wenn ich die nun folgenden Versuchsresultate nur mit grösster Vorsicht und zum Teil in hypothetischer Form verwerten zu dürfen glaube.

Wie oben begründet, habe ich die Versuchspersonen möglichst lange mit möglichst eisenarmer Kost, mit Milch zu ernähren gesucht. Der Kot der Versuchszeit wurde bei den ersten Fällen nur durch die dem Milchkot eigentümliche Beschaffenheit, später durch Karmin abgegrenzt.

Bei der praktischen Durchführung der Versuche ergaben sich wiederum einige Schwierigkeiten. Mehrere sonst typische Fälle von perniziöser Anämie mussten von vornherein ausscheiden, weil wegen spinaler Störungen die quantitative Gewinnung von Kot und Urin unmöglich war. Bei den anderen bestand zum Teil Widerwille gegen die Art der Nahrung, sodass der Versuch nur kurze Zeit durchgeführt werden konnte; bei mehreren war Verstopfung die Folge; alles Umstände, die die Exaktheit



der Resultate ungünstig beeinflussen müssen. Es war auch nicht immer möglich, die Bedingungen insofern absolut gleich zu halten, als alle Personen die gleiche Milchmenge erhielten. Soweit möglich, wurde der Gesamteisengehalt der gereichten Milch jedesmal bestimmt, indem aliquote Mengen der täglich verabreichten Milch gemischt und die Mischung verascht wurde. Mehrmals musste ich mich freilich mit einem angenommenen Wert begnügen, der dem sonst ermittelten Durchschnitt entsprach, vor allem in der ersten Zeit, wo wegen unvollkommener Beherrschung der Technik die Analysen öfters verunglückten. So oft der Wert durch Veraschung ermittelt wurde, betrug er noch nicht ganz 1,5 mg Eisen im Liter, was sich mit den neueren Bestimmungen Langsteins (41), Edelsteins und Czonkas (10), Lachs und Friedenthals (40) deckt, (während z. B. Bunge noch 3,5 mg Eisenoxyd, das ist ungefähr 2,3 mg Eisen, angibt). Der Kot wurde zum Teil in Tagesmengen, später meist als Mischkot nach Alkoholzusatz unter gründlichem Umrühren getrocknet und zu feinem, innig vermengtem Pulver zerrieben. Die gute Uebereinstimmung der gewöhnlich dreifach entnommenen Proben erwies die gute Mischung. Meist betrugen die analysierten Mengen Trockenkot 8—10 g, wenn ich, wie zuletzt ausschliesslich, die Titanmethode verwandte. Bei Anwendung der Neumannschen Methode konnten, aus den bei Besprechung der Technik erörterten Gründen nur 3—4 g verbrannt werden.

Was zunächst die Gewinnung von Vergleichsmaterial betrifft, so dürften Gesunde zu einer bis 14tägigen Milchdiät im allgemeinen kaum zu haben sein. Ich musste mich begnügen, Anhaltspunkte für die Beurteilung des normalen Eisenstoffwechsels und seiner Aeusserung im Darm zu gewinnen an Kranken, die wegen chronischer Nephritis oder dekompensierter Herzfehler auf Milchkost gesetzt wurden. Ich lasse die Resultate nach kurzer Anführung der Krankengeschichten hier folgen.

11. August Be., Arbeiter, 45 Jahre alt. Mit 14 Jahren „Rheumatismus" in beiden Knöchelgelenken. Später als Soldat gedient. Keine Infektion. Kein Alkoholmissbrauch. 1897 Gelenkrheumatismus. Seitdem allmählich zunehmende Atemnot bei der Arbeit. Seit Oktober 1910 nicht mehr arbeitsfähig und invalidisiert. Im August 1910 vorübergehende Schwellungen der Beine, die sich seitdem öfter wiederholten. Seit Weihnachten 1911 häufig bettlägerig. Klinische Beobachtung vom 23. 1. bis 4. 3. 1912.

Schlecht genährter Mann mit schlaffen Muskeln und geringem Fettpolster. Hautödem bis zum unteren Brustkorb herauf. Aszites, im Stehen bis zum Nabel herauf. Hydrothorax beiderseits. Starke Zyanose. Stauungsleber. Sehr starker Jugularpuls. Herzspitzenstoss stark verbreitert, zwischen Mammillar- und vorderer Axillarlinie. Verbreiterung der Herzdämpfung nach rechts und links. Herzaktion sehr unregelmässig, beschleunigt. Ueber Spitze und unterem Sternum langgezogenes systolisches Geräusch. Keine Akzentuationen. Im Urin eine Spur Eiweiss.

Diagnose: Myodegeneratio cordis. Insufficientia valvulae mitralis.

Unter Milchdiät und wenigen Gaben (6,0 g) Digalen gingen die Oedeme rasch zurück, desgl. Atemnot, Zyanose und Albuminurie. Bei der Entlassung war noch eine mässige Leberschwellung nachweisbar. Die Herzaktion blieb unregelmässig, doch war die Stärke des Herzstosses vermindert. Das Körpergewicht war von 80 kg auf 62 gefallen.

Die Milchkur dauerte 14 Tage, vom 29. 1. bis 10. 2. 1912; der entsprechende Kot wurde abgegrenzt.

12. Felix Wi., Schnitter, 47 Jahre. Frühere Anamnese ohne Belang. Lues negiert. Nie Gelenkrheumatismus. Seit 5 Jahren ab und zu Husten und Auswurf.



Seit dem Winter 1910 zu 1911 langsam zunehmende Kurzluftigkeit, die im Januar 1912 vorübergehend die Arbeit unmöglich machte. Klinische Beobachtung vom 16. 2. bis 2.3.1912. Leidlicher Ernährungszustand, Muskulatur etwas schlaff. Gesicht leicht livid, Oedeme an den Beinen und über dem Kreuzbein. Herzspitzenstoss im 6. Interkostalraum ausserhalb der Brustwarzenlinie. Ueber allen Ostien systolisches Geräusch, an der Spitze etwas länger und metallisch klingend. Diastolisches Giessen über dem ganzen Brustbein und beiderseits davon bis zum 3. Zwischenrippenraum herunter. Hebender Puls im Jugulum, sichtbare Schlängelung der Schlagadern, deutliche Arteriosklerose. Kapillarpuls. Wassermannsche Reaktion im Blut komplett positiv.

Diagnose: Insufficientia valvulae mitralis et aortae luetica.

Auf Milchdiät und Morphium gingen die Oedeme rasch zurück. Pat. wog bei der Entlassung am 2. 3. 10 Pfd. weniger als bei der Aufnahme.

Die Untersuchung des Milchstuhls bezog sich hier auf die 8tägige Periode vom 19. bis 26. 2. 1912.

13. Hermann Gö., Erbpächter, 29 Jahre alt. Ueber frühere Erkrankungen nichts bekannt. Pat. diente als Soldat. Seit 2 Jahren Schmerzen in Stirn und Hinterkopf. Druck in der Magengegend, Erbrechen. Seit Mitte Oktober 1911 stärkere Beschwerden: Herzklopfen und Atemnot bei Anstrengungen, Polydipsie und Polyurie. Klinische Beobachtung vom 21. 11. bis 2. 12. 1911. Ziemlich gut genährt, muskelkräftig. Keine Oedeme. Wassermannsche Reaktion des Blutes negativ. Im Augenhintergrund in der Nähe der Papille kleine weissliche Herdchen, aber keine typische Sternfigur. Herz nach links verbreitert. Spitzenstoss im 5. Interkostalraum etwas hebend. 2. Ton überall etwas klingend. Schlagadern gleichmässig verhärtet und geschlängelt. Blutdruck nach Riva-Rocci-Recklinghausen 200—210 mm Quecksilber. Urinmenge auf über 2000 erhöht. Urin sehr hell, klar, alkalisch, von niedrigem spezifischen Gewicht. Eiweissgehalt nach Essbach 2—$3^1/_2$ pro Mille. Sediment sehr spärlich, enthält vereinzelte hyaline Zylinder, wenig rote Blutkörperchen, etwas vermehrte Leukozyten, fettig degenerierte Nierenepithelien.

Diagnose: Nephritis chronica interstitialis.

Es wurde hier der Kot aus der Milchperiode vom 26.11. bis 1.12.1911 untersucht.

14. Johann Ah., Hausdiener, 28 Jahre alt. Von früheren Krankheiten, insbesondere Infektionskrankheiten nichts bekannt. Vom 5. bis 13. November heftiger Schnupfen, keine Schluckbeschwerden. Um den 20. 11. Schwellungen der Beine und des Gesichts. Klinische Beobachtung 25. 11. bis 13. 12. 1911. Mittelgrosser, muskel-

Ta-

	Versuchsdauer in Tagen	Zugeführte Milch in ccm		Zugeführte Milch-Trockensubst. (13 pCt.) g	Abgeführter Trockenkot		Trockenkot in pCt. der Trockenmilch	Eisengehalt des g Trockenkot in mg	Eisengehalt der zugeführt. Milch pro l	Gesamteisengehalt der zugeführten Milch	
		total	tägl.		total	tägl.				total	tägl.
	1	2		3	4		5	6	7	8	
11. Bc.	14	56 200	4014	7306	369	26,36	5,05	0,092	1,30 analysiert	**73,06**	5,22
12. Wi.	8	22 600	2825	2938	271	33,9	9,22	0,062	1,40 angenommen	**31,64**	3,95
13. Gö.	6	22 450	3740	2918,5	114	19,0	3,91	0,1699	1,13 analysiert	**25,37**	4,228
14. Ahr.	15	43 900	2927	5707	239,1	22,60	5,94	0,108	1,359 analysiert	**59,4**	3,96



kräftiger, gutgenährter Mann. Gesicht etwas blass. Keine Oedeme mehr. Keine Verbreiterung der Herzdämpfung. Erster Ton an der Spitze dumpf. Blutdruck nach Riva-Rocci-Recklinghausen 180 mm Quecksilber. Wassermannsche Reaktion des Blutserums negativ. Urinmenge nicht vermehrt. Urin trübe, blutig. Im Sediment massenhaft rote Blutkörperchen, vermehrte Leukozyten, verfettete Nierenepithelien, vereinzelte granulierte Zylinder. Eiweissgehalt 1 pro Mille nach Essbach.

Diagnose: Nephritis haemorrhagica (chronica?)

Bei der Entlassung war der Eiweissgehalt auf $^{1}/_{4}$ bis $^{1}/_{2}$ pro Mille zurückgegangen, das Sediment sehr spärlich geworden, der Blutdruck betrug nur noch 129 bis 132 mm Quecksilber.

In diesem Falle wurde der von einer 15 tägigen, vom 27. 12. bis einschliesslich 21. 12. dauernden Milchkur stammende Kot auf Eisen untersucht.

In der Tabelle 13 sind die Resultate der Untersuchung bei diesen 4 Fällen kurz zusammengestellt.

Die eingeführten Eisenmengen gehen, wie ersichtlich, etwa zwischen 4 und 5 mg, die Milchmengen ungefähr zwischen 3 und 4 Litern hin und her. In allen 4 Fällen ist die Eisenbilanz des Körpers während der Versuchszeit positiv. Die Mengen des abgeführten Eisens schwanken etwas, wenn auch die absoluten Differenzen gering sind. Deutlicher treten sie hervor, wenn man die Abfuhr in Prozenten der Einfuhr berechnet; es ergeben sich dann Schwankungen zwischen 24 und etwa 57 pCt. Da nicht angenommen werden kann, dass unter sonst gleichen Umständen die Resorptionsfähigkeit des Darmes gegenüber so geringer Eisenzufuhr grosse Schwankungen erleidet, vielmehr nach der oben begründeten Ansicht wahrscheinlich ist, dass die Resorption der resorbierten Nahrungsmenge ungefähr proportional ist, so dürfte die verschiedene Zurückhaltung im Körper nicht verschiedener Resorption zuzuschreiben, sondern als Ausdruck verschiedener Ausscheidung bei ungefähr gleicher Resorption anzusehen sein. Nun zeigt die Uebersicht, dass die Zurückhaltung im Körper bis nahe an 60 pCt. gehen kann. Von den abgeführten 40 pCt. kann selbstverständlich gleichfalls nur ein kleiner Teil

elle 13.

Ungenutztes Nahrungseisen berechn. nach d. Trockenkot		Resorbiertes Nahrungseisen berechnet		Sezerniertes Darmeisen berechnet		Wirklich abgeführtes Koteisen		Wirklich aufgenomm. Eisen (Darmeisenbilanz)		Aufgenomm. Gesamteisen in pCt. des zugeführten Milcheisens	Ausgeschied. Urineisen in mg	
total	tägl.	total	tägl.	total	tägl.	total	tägl.	total	tägl.		total	tägl.
9		10		11		12		13		14	15	
3,69	**0,26**	69,37	**4,96**	**30,26**	2,16	**33,95**	**2,425**	39,10	2,80	54	3,62	0,26
2,9268	**0,3658**	28,71	**3,59**	**13,875**	1,733	**16,802**	**2,10**	14,84	1,85	47	1,10	0,14
0,9918	**0,165**	24,38	**4,063**	18,38	3,065	**19,37**	**3,23**	6,00	1,00	24	nicht bestimmt	
3,5595	0,237	55,84	3,72	22,19	1,48	**25,75**	**1,717**	33,65	2,25	57	„	

Ta-

	Versuchs-dauer in Tagen	Zugeführte Milch in ccm		Zugeführte Milch-Trockensubst. (13 pCt.)	Abgeführter Trockenkot		Trockenkot in pCt. der Trockenmilch	Eisengehalt des g Trockenkot in mg	Eisengehalt der zugeführt. Milch pro l	Gesamteisengehalt der zugeführten Milch	
		total	tägl.	g	total	tägl.				total	tägl.
	1	2		3	4		5	6	7	8	
Sche. (Fall 1)	5	13 200	2640	1716	112	22,4	6,53	0,273	1,4 angenommen	**18,48**	**3,70**
Kä. (Fall 10)	4	13 300	3325	1729	91,5	22,87	5,35	0,111	1,4 angenommen	**18,62**	**4,65**
Ja. (Fall 7)	8	24 660	3080	3206	182	22,75	5,68	0,094	1,4 angenommen	**34,44**	**4,35**
Rü. (Fall 8)	9	33 300	3700	4329	196	21,78	4,53	0,154	1,4 angenommen	**46,2**	5,13

als lediglich durchpassiertes Eisen gelten, in der Hauptsache sind sie sicherlich noch Produkt der Ausscheidung, so dass im ganzen erheblich mehr als 60 pCt. resorbiert werden. Man dürfte der Wahrheit ziemlich nahe kommen mit der Annahme, dass das Eisen der Milch ungefähr quantitativ in den resorbierten eisenhaltigen Milchbestandteilen mitresorbiert wird.

Dass etwas derartiges nicht nur für die Milch gilt, zeigen die schon oben angeführten Ergebnisse Grossenbachers und Zimmermanns (a. a. O.) am Hund und die Bayers (a. a. O.) am Menschen. Bei ersterem betrug die abgeführte Eisenmenge etwa 35 pCt. des zugeführten Fleischeisens, es muss also von letzterem erheblich mehr als 65 pCt. resorbiert worden sein. Zimmermann erhielt beim milzlosen wie beim normalen Hund nach Uebergang von Fleischkost zu eisenarmer Kost zunächst keine wesentlich veränderte Eisenabfuhr, was garnicht anders zu deuten ist, als dass die Abfuhr auch bei der Fleischkost fast nur durch Ausscheidung bedingt war und also fast alles Fleischeisen resorbiert wurde. Aus den Bayerschen Resultaten (s. o.) geht hervor, dass beim Menschen von dem Nahrungseisen einer gemischten Kost keine 20 pCt., von mehr als 50 mg nämlich nur 8 bis 9 mg den Darm verlassen.[1])

Unter der oben gemachten Annahme kann man bei Berücksichtigung des Trockenkots die Menge des resorbierten Nahrungseisens ungefähr berechnen, wenn man weiter voraussetzt — was nicht ganz zutrifft — dass der Kot nur aus Nahrungsresten bestehe und ferner annimmt, dass er die eisenhaltigen Bestandteile in gleichem Verhältnis wie die Trockenmilch enthält (was wegen der leichteren Resorbierbarkeit der Milchkohlehydrate gegenüber Eiweiss und Fett ebenfalls nicht völlig zutreffen dürfte). Die Menge des einfach durchpassierten Nahrungseisens berechnet sich dann sehr klein und die daraus sich ergebende

1) Inzwischen hat auch Rabe (Münchener med. Wochenschr. 1912, Nr. 51) durch direkte Bestimmungen am Ileumfistelhund die Resorption sehr grosser Teile von eingeführtem Eisen bewiesen. Die von ihm tagelang nach starker Eisenzufuhr festgestellte Verminderung der Resorption dürfte nach dem Obengesagten, soweit nicht durch Erkrankung der Darmschleimhaut bedingt, wenigstens zum Teil nur eine scheinbare, durch gleichzeitige Ausscheidung vorgetäuschte, sein.

le 14.

Ungenutztes Nahrungseisen berechn. nach d. Trockenkot		Resorbiertes Nahrungseisen berechnet		Sezerniertes Darmeisen berechnet		Wirklich abgeführtes Koteisen		Wirklich aufgenomm. Eisen (Darmeisenbilanz)		Aufgenomm. Gesamteisen in pCt. des zugeführten Milcheisens	Ausgeschied. Urineisen in mg	
otal	tägl.	total	tägl.	total	tägl.	total	tägl.	total	tägl.		total	tägl.
9		10		11		12		13		14	15	
2096	**0,2419**	17,2896	**3,458**	**29,42**	5,88	**30,62**	**6,12**	12,14	2,43	—	0,49	0,10
9882	**0,247**	**17,63**	**4,41**	9,19	2,30	**10,18**	**2,545**	8,44	2,11	45	1,84	0,46
9656	0,2457	**32,47**	4,06	15,08	1,88	**17,05**	**2,13**	17,39	2,17	51	5,51	0,69
1168	0,2352	44,08	4,90	28,04	3,11	**30,16**	**3,35**	16,04	1,78	35	5,82	0,65

Ausscheidung in den Darm kommt der tatsächlichen Abfuhr sehr nahe (wobei natürlich unter Ausscheidung nur das zu verstehen ist, was nach teilweiser Rückresorption endgültig im Darm verbleibt). Ich glaube, dass auf diese Weise ein anschaulicheres und auch den wahren Verhältnissen mehr entsprechendes Bild über die Eisenausscheidung zu gewinnen ist, ohne dass sich an den Schlüssen viel ändert, wenn man nur die tatsächlich abgeführte Eisenmenge als ausgeschieden gelten lässt.

Die Tabelle zeigt weiter, dass bei eisenarmer, sonst aber, besonders was das Eiweiss betrifft, ausreichender Nahrungszufuhr die Eisenausscheidung erheblich geringer wird als beim Hunger. Es ist dies begreiflich, selbst wenn das Minimum des unvermeidlich zur Zersetzung kommenden, eisenhaltige Abbauprodukte gebenden „Abnutzungseiweisses“ beim Hunger nicht grösser sein sollte als bei Nahrungszufuhr; bei letzterer werden eben, wie mehrfach erwähnt, die eisenhaltigen Abbaureste durch die zugeführte Nahrung wieder abgefangen, gebunden und zum Aufbau verwandt, während sie beim Hunger zu Verlust gehen. Die Differenzen in der Abfuhr bei den verschiedenen Personen und die besonders starke Abfuhr im Falle 13 könnte daraus entspringen, dass zu Beginn des Versuchs noch mehr oder minder viel Reserveeisen im Ueberschuss zirkulierte und während der Milchtage in den Darm abgegeben wurde. Dies muss das Gesamtresultat umsomehr beeinflussen, je kürzer der Versuch dauert und je weniger lange die verminderte Zufuhr auf die Grösse des zirkulierenden Reserveeisens wirken kann. Geringe Abweichungen sind wohl auch durch Nebenumstände, Differenzen in der Resorptionsfähigkeit des Darms und dergl. zu erklären. Dass solche vorhanden sind, zeigt schon der Vergleich der verschiedenen prozentualen Trockenkotmengen. Im allgemeinen dürften sie keine grosse Rolle spielen; und dass speziell die Resorptionsfähigkeit des Darms gegenüber dem Milcheisen nennenswert schwanken sollte, ist, wie gesagt, nicht wahrscheinlich. Zumal, wenn es als hochorganisierte Fett-, Eiweiss-,

Kohlehydratverbindung besteht, ist nicht einzusehen, warum es sich anders als andere Angehörige dieser Gruppen verhalten sollte, deren Ausnutzung bei verschiedenen Personen nur um wenige Prozente verschieden ist. Im übrigen wird man Unterschiede von etwa 1,5 bis zu 3 mg Darmausscheidungseisen bei ganz verschiedenen Personen und Krankheiten nicht gerade als gross und sehr wohl als innerhalb der normalen Schwankungsbreite liegend bezeichnen können.

Zum Vergleich bringe ich nunmehr entsprechende Untersuchungen bei perniziösen Anämien, den oben angeführten Fällen 1, 10, 8 und 7 (vgl. auch die betreffenden Tabellen). (Tabelle 14.)

Es ist ohne weiteres zuzugeben, dass aus den Ergebnissen der beiden ersten Fälle wegen der Kürze der Versuchsdauer nur mit Vorsicht Schlüsse zu ziehen sind. Sieht man davon zunächst einmal ab, so ist bemerkenswert, dass die Eisenausscheidung in keinem Falle von einer Grösse ist, wie sie nicht auch beim Nichtanämischen vorkämen, mit alleiniger Ausnahme des ersten.

Bei diesem Kranken, Sche., wurde die Milchkost zu einer Zeit gegeben, wo der zweite Höhepunkt der Krankheit gerade erreicht war. Bei etwa normaler Nahrungsausnutzung zeigt die Eisenabfuhr und das daraus berechnete ausgeschiedene Eisen gegenüber den oben ermittelten Zahlen eine deutliche Erhöhung. Charakteristisch ist ausserdem die Abnahme des Eisengehalts in den nacheinanderfolgenden Kotpartien (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15. Versuchsdauer 10.—14. 1. 1911.

Datum	Januar								Summe
	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	
Eingeführte Milchmenge	4200	2650	3100	1800	1400	(1200)	(1000)	(800)	13 200
Abgeführte Kotmenge in g	Verstopfung			11,0	29,0	18,0+54,0	—	—	112,0
Eisengehalt in mg pro g d. Trockenkots	—	—	—	0,479	0,3606	0,275 bzw. 0,184	—	—	durchschn. 0,273
Gesamteisen des Trockenkots in mg	—	—	—	5,27	10,46	4,95+9,94	—	—	30,62
Urineisen in mg	0,09	0,09	0,02	0,21	0,08 ?	(0,44)	(0,18)	(0,18)	0,49

Dies kann eine Wirkung der Verstopfung sein, die in den ersten Tagen der Milchkost bestand und Ansammlung des ausgeschiedenen Eisens veranlasste. Da aber bei den anderen Fällen diese Wirkung der Verstopfung zum Teil fehlte, ist es wahrscheinlich, dass im Körper ein Ueberschuss an Eisen kreiste, der nun unter der Wirkung der eisenarmen Kost rasch abnahm. Andererseits ist wegen der schon vorher schlechten Nahrungsaufnahme eine Ueberladung des Körpers mit Nah-



rungseisen nicht wahrscheinlich. Es ist also anzunehmen, dass aus dem Blutzerfall bzw. infolge der Mobilisation aus den angefüllten Depots mehr Eisen in die Zirkulation kam, als für den Neuaufbau gebraucht werden konnte, was der klinischen Beobachtung entspricht, die auf ein Zurückbleiben der Regeneration hinweist, die schon längere Zeit bestand, zur starken Verminderung des Bestandes und (nach der letzten letalen Attacke zu schliessen) starker Anhäufung von Siderosedepots geführt hatte.

Im Gegensatz dazu fehlt in dem zweiten Fall (Kä.) trotz der Kürze des Versuchs, bei der Ausfuhr überschüssigen Eisens sich am deutlichsten äussern müsste, die Vermehrung des Koteisens durchaus. Wie die folgende kleine Uebersicht (Tabelle 16) zeigt, ist der grössere Eisengehalt des gleich nach dem Versuchsbeginn ausgeschiedenen Kotes zwar auch erkennbar, aber der Unterschied gegen die nächsten Tage gering.

Tabelle 16. Versuchsdauer 30. 4. bis 4. 5. 1911.

Datum	April	Mai				Summe
	30.	1.	2.	3.	4.	
Milchmenge	2600	4400	3100	3200	—	13 300
Trockenkot in g	—	—	27,0	37,0	27,5	91,5
Eisengehalt in mg pro g des Trockenkots	—	—	0,1527	0,095	0,0923	durchschn. 0,111
Gesamteisen des Trockenkots in mg	—	—	4,12	3,52	2,54	10,18
Urineisen in mg	0,15	0,70	0,70	0,29	(0,29)	1,84

Jedenfalls bestand bei diesem Kranken eine normale, eher eine positive Eisenbilanz. Danach müsste unter den gegebenen Voraussetzungen trotz des stark verminderten Bestandes die Verminderung selbst sehr langsam und infolge nur mässig gesteigerten Blutzerfalls vor sich gegangen sein, so dass einerseits in der Zeiteinheit nur ein geringer Ueberschuss ausgeführt und andererseits keine solchen Depots angesammelt werden konnten, dass durch ihre Mobilisation die Zirkulation trotz Eintritts der eisenarmen Milchkost mit Eisen überschwemmt blieb. Das stimmt recht gut mit dem klinischen Verlauf, der langsam, allmählich stattgefunden hatte und den Patienten trotz nur wenig geringerer Erythrozytenverminderung bei weitem weniger krank erscheinen liess als den vorigen.

Die beiden folgenden Versuche konnten etwas länger, 8 bzw. 9 Tage durchgeführt werden.

Bei dem ersten der beiden Patienten (Ja.), der zur Zeit der Untersuchung recht schwer krank war (knapp eine Million Erythrozyten, 20 pCt. Hämoglobin) ist trotz mehrtägiger Verstopfung die Koteisenmenge in den zuerst abgesetzten Stühlen kaum nennenswert grösser als später. (Tabelle 17.)



Tabelle 17. Versuchsdauer 28. 5. bis 4. 6. 1911.

Datum	Mai				Juni					Summe
	28.	29.	30.	31.	1.	2.	3.	4.	5.	
Eingeführte Milchmenge	2900	3260	3000	2700	2900	3300	3600	3000	—	24 660
Abgeführter Trockenkot in g	Verstopfung				27,5	30,0	45,0	48,5	31,0	182,0
Eisengehalt in mg pro g d. Trockenkots	—	—	—	—	0,113	0,082	0,113	0,074	0,09	durchschn. 0,094
Gesamteisen des Trockenkots in mg	—	—	—	—	3,11	2,47	5,09	3,59	2,79	17,05
Urineisen in mg	0,55	0,55	0,55	0,61	0,61	0,88	0,88	0,88	(0,88)	5,51

Da ausserdem die Ausscheidungsgrösse den geringsten Wert von allen vier Fällen überhaupt erreicht, so ist hier Ueberschuss an kreisendem Eisen beim Versuchsbeginne noch weniger wahrscheinlich als im vorigen Fall. Trotz der stark herabgesetzten Erythrozytenzahl war also entweder der Blutuntergang so gering oder die Regeneration noch so lebhaft, dass die Blutbildungsstätten neben dem wenigen zugeführten Nahrungseisen sowohl das bei der Blutzerstörung gebildete wie alles aus den Depots mobilisierte rasch verbrauchen konnten, so dass vielleicht noch Eisen**bedarf** bestand.

Bei dem vierten Falle (Rü.) endlich ist, obwohl die Menge des Trockenkots eine gute Ausnutzung der Nahrung anzeigt, die Menge der berechneten Eisen**ausscheidung** sowohl wie die tatsächliche **Ausfuhr** etwas grösser als bei den meisten der Kontrollfälle, wenn auch noch in normalen Grenzen. Der Körper hatte also jedenfalls keinen besonderen Eisen**bedarf** und andererseits bestand nicht sicher negative Eisenbilanz, obwohl die Eisenmenge besonders des ersten, allerdings nach mehrtägiger Verstopfung abgesetzten Kots etwas höher erscheint als in den anderen Fällen. (Da die Nahrungsaufnahme zwar nicht gerade reichlich, aber ebensowenig schlecht war, könnte dies immerhin auch als Anhäufung von Zirkulationseisen gedeutet werden.) (Tabelle 18.)

Tabelle 18. Versuchsdauer 20.—28. 6. 1911.

Datum	Juni										Summe
	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	
Eingeführte Milchmenge	3000	3000	3900	3900	3900	3900	3900	3900	3900	—	33 300
Abgef. Trockenkot in g	Verstopfung						66,5	36,0	41,5	52,0	196,0
Eisengeh. in mg pr. g d. Trockenkots	—	—	—	—	—	—	0,2107	0,1005	0,1279	0,1388	0,154
Gesamteisen des Trockenkots in mg	—	—	—	—	—	—	14,01	3,62	5,31	7,22	30,16
Urineisen in mg	0,62	0,65	0,65	0,65	0,65	0,75	0,75	0,75	0,75	—	5,82

Mit anderen Worten, die Eisenbilanz im Stuhl erscheint hier etwa **normal**, was wiederum dem klinischen Bild gut entspricht; denn die-

selben Erwägungen wie im Fall 2 (Kä.) gelten auch hier. Der Verlauf war sehr protrahiert. Seit 4 Jahren hatte Rü. Magenbeschwerden; vor 2 Jahren wurde die Achylie festgestellt, ohne dass damals die Anämie aufgefallen wäre. Der Kranke hatte bis zuletzt nichts von ihr bemerkt, und noch bei der Aufnahme wurde sie durch die Bräunung des Gesichts stark verdeckt, auch standen die Verdauungsbeschwerden durchaus im Vordergrund, während die anämischen zurücktraten. Die Krankheit hatte sich also ganz langsam unter allmählichem Absinken der Erythrozytenzahl infolge wohl dauernd nur mässigen Blutuntergangs entwickelt, was eben die Erhaltung einer nahezu normalen Bilanz des Organeisens begünstigen muss.

Es ist ohne weiteres zu sehen, wie manche hypothetische Annahme bei der Beurteilung der erhaltenen Resultate zu Hilfe genommen werden muss, über deren Tatsächlichkeit wir noch ausreichender Kriterien ermangeln. Bemerkenswert ist vor allem auch, wie uncharakteristisch die erhaltenen Ergebnisse zum Teil sind und wie wenig oder gar nicht sie sich äusserlich von denen bei nicht Anämischen unterscheiden. Die einzige erhaltene Bilanz, die aus diesem Rahmen herausfällt, überschreitet die übrigen Werte um nicht mehr als 3 mg täglich, was, wenn man sie direkt oder indirekt aus dem Blutzerfall ableiten wollte, einem solchen von etwa 6 g entsprechen würde. So ergibt sich vorläufig nicht mehr, als dass man die Ergebnisse mit dem klinischen Bild theoretisch in Einklang bringen kann; gänzlich ausgeschlossen ist es aber vor der Hand, sie etwa für die Beurteilung des bei perniziöser Anämie spielenden Prozesses zur Grundlage zu machen oder gar sie für die quantitative Abschätzung des Blutzerfalls zu verwerten. Es ist auch sehr fraglich, ob man durch Wahl einer anderen Nahrung oder durch längere Dauer des Versuchs wesentlich mehr erreichen kann, ganz abgesehen von den praktischen Schwierigkeiten.

Das Ergebnis der vorstehenden Untersuchungen fasse ich in folgendem kurz zusammen:

Aus der Bestimmung des Harneisens lässt sich kein Aufschluss über die Grösse des Blutzerfalls bei der perniziösen Anämie erhalten, da die Eisenausscheidung im Urin sich als weitgehend unabhängig vom Eisenstoffwechsel des Organismus erwiesen hat.

Das Koteisen ist, wie angestellte Ueberlegungen ergaben, eine derart zusammengesetzte Grösse, dass sich aus ihr bindende Schlüsse auf die Stärke der Zerstörung roter Blutkörperchen bisher gleichfalls nicht ziehen lassen. Es erscheint zwar möglich, durch geeignete Versuchsanordnung im Kot die Bilanz des Organeisens allein zu bestimmen, doch weichen die erhaltenen Resultate von normalen zum Teil nicht nennenswert ab, zum anderen beweisen sie an sich weder



einen vermehrten Blutzerfall, noch können sie gar ein Hilfsmittel für seine quantitative Schätzung abgeben.

Literatur.

1) Abeles, Das Verhalten des Harneisens bei Hyperglobulie. Diese Zeitschr. Bd. 59. S. 510. — 2) Aron, Aschenanalyse in: Abderhalden, Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden. Bd. 1. — 3) Auscher u. Lapicque, Accumulation d'hydrate ferrique dans l'organisme animal. Arch. de physiol. VIII. 1896. Zit. n. Quincke. — 4) Bayer, Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel usw. Mitteil. a. d. Grenzgeb. zw. Medizin u. Chirurgie. Bd. 21 u. 22. — 5) Bloch, Zur Klinik und Pathologie der Biermerschen progressiven Anämie. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1903. Bd. 77. — 6) Busch, Ueber die Resorbierbarkeit einiger organischer Eisenverbindungen. Arbeiten a. d. pharmakol. Institut zu Dorpat. Bd. 7. — 7) Cloetta, Ueber die Resorption des Eisens in Form von Hämatin und Hämoglobin im Magen und Darmkanal. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1896. Bd. 37. — 8) Damaskin, Zur Bestimmung des Eisengehalts des normalen und pathologischen Menschenharns. Arbeiten d. pharmakol. Instituts zu Dorpat. Bd. 7. — 9) Dammer, Anorganische Chemie. — 10) Edelstein u. Czonka, Ueber den Eisengehalt der Kuhmilch. Biochem. Zeitschr. Bd. 38. — 11) Ehrlich-Lazarus, Die Anämie. 1909. — 12) Dieselben, Die Anämie in Nothnagels spez. Pathol. u. Therapie. 1899. — 13) Faust u. Tallqvist, Ueber die Ursache der Bothriozephalusanämie. Arch. f. Pathol. u. Therapie. 1907. Bd. 57. — 14) Forster, Versuche über die Bedeutung der Aschebestandteile der Nahrung. Zeitschr. f. Biologie. 1873. Bd. 9. — 15) Giemsa, Ueber die Ausscheidung von locker gebundenem Harneisen bei Malaria. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene. Bd. 15. — 16) Glaevecke, Ueber subkutane Eiseninjektionen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1883. Bd. 17. — 17) Glikin, Zur biologischen Bedeutung des Lezithins. Biochem. Zeitschr. Bd. 19, 21, 22. — 18) Gottlieb, Beiträge zur Kenntnis der Eisenausscheidung durch den Harn. Arch. f. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 26. — 19) Derselbe, Ueber die Ausscheidungsverhältnisse des Eisens. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1891. Bd. 15. — 20) Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. 3. Aufl. — 21) Grossenbacher, Untersuchungen über die Funktion der Milz. Biochem. Zeitschr. Bd. 17. — 22) Hall, Ueber die Resorption des Carniferrins. Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abteil. 1894. — 23) Hammarsten, Lehrbuch der physiologischen Chemie. — 24) Honigmann, Bemerkung zur Frage über die Eisenresorption und Eisenausscheidung beim Menschen. Virchows Arch. 1898. Bd. 152. — 25) Hueck, Beiträge zur Frage über die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens im tierischen Organismus. Inaug.-Diss. Rostock 1905. — 26) Hunter, Observations on the treatment of pernicious anaemia. British Journal. Juli 1890. Zit. n. Kennerknecht. — 27) Isaac u. Möckel, Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung des Saponins auf die hämatopoetischen Organe. Diese Zeitschr. 1911. Bd. 72. — 28) Jacobj, Ueber das Schicksal der ins Blut gelangten Eisensalze. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 20. — 29) Jahn, Zur Kenntnis des Eisenstoffwechsels. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 75. Heft 4. — 30) Jolles u. Winkler, Ueber die Beziehungen des Harneisens zum Bluteisen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1900. Bd. 44. — 31) Kochmann, Ueber die Beeinflussung des Eisenstoffwechsels durch die organischen Nahrungskomponenten usw. Biochem. Zeitschr. Bd. 36. — 32) Kobert, Einiges über die Funktionen des menschlichen Dickdarms. Deutsche med. Wochenschr. 1894. S. 883. — 33) Derselbe, Arbeiten d. pharm. Instituts zu Dorpat. Bd. 7. — 34) Derselbe, Ueber das Eisen in diätetischer Hinsicht. Deutsche med. Wochenschr. 1894. S. 573 u. 598. — 35)



Derselbe, Das Eisen in Pflanzen und Tieren. 1910. — 36) Kennerknecht, Beiträge zur Kenntnis des Eisenstoffwechsels bei perniziöser Anämie und Leukämie. Virchows Arch. Bd. 205. — 37) Krüss, Kolorimetrie und quantitative Spektralanalyse. Zit. n. Jahn. — 38) Kumberg, Ueber die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens aus dem Organismus. Arbeiten a. d. pharmakol. Institut zu Dorpat. Bd. 7. — 39) Kunkel, Pflügers Arch. Bd. 50, 61. — 40) Lachs, Hilary u. Friedenthal, Die Bestimmung des Eisens auf kolorimetrischem Wege. Biochem. Zeitschr. Bd. 32. — 41) Langstein, Das Eisen bei der natürlichen und künstlichen Ernährung des Säuglings. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 74. — 42) Laspeyres, Ueber die Umwandlung des subkutanen injizierten Hämoglobins bei Vögeln. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 43. — 43) Lehmann, Müller, Munk, Senator, Zuntz, Untersuchungen an zwei hungernden Menschen. Virchows Arch. 1893. Bd. 131. Supplementb. — 44) Lossen u. Morawitz, Chemische und histologische Untersuchungen an bestrahlten Leukämikern. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 86. — 45) Mayer, Ueber das Verhältnis des Eisens im Blut zum Eisen im Harn. Diese Zeitschr. Bd. 49. — 46) Marfori, Ueber die künstliche Darstellung einer resorbierbaren Eisenalbuminverbindung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1892. Bd. 29. — 47) Meinertz, Beiträge zur Kenntnis der Beziehungen von Leber und Milz zur Hämolyse. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. Bd. 2. — 48) Derselbe, Ueber den Eisenstoffwechsel. Zentralbl. f. d. ges. Phys. u. Pathol. d. Stoffwechsels. 1907. — 49) Meyer, Ueber Resorption und Ausscheidung des Eisens. Ergebnisse d. Physiologie. 1906. Bd. 5. — 50) Meyerstein, Ueber Seifenhämolyse innerhalb der Blutbahn und ihre Verhütung im Organismus. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 105. — 51) Nagel, Handbuch d. Physiologie. 1905—1910. — 52) Naunyn u. Minkowski, Ueber den Ikterus durch Polycholie. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 21. — 53) Minkowski u. Baserin, Ueber den Eisengehalt der Galle bei Polycholie. Ebenda. 1887. Bd. 23. — 54) Neubauer u. Vogel, Analyse des Harns. 1910. — 55) Neuberg, Der Harn. 1911. Bd. I. — 56) Neumann, Einfache Veraschungsmethode des Eisens im normalen und pathologischen Menschenharn. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1902. Bd. 37. — 57) Derselbe, Ueber eine einfache Methode der Eisenbestimmung bei Stoffwechselversuchen. Arch. f. Anatom. u. Physiol. Physiol. Abteil. 1902. — 58) Neumann u. Mayer, Ueber die Eisenmengen im menschlichen Harn unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 37. — 59) Peters, Ueber Siderosis. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 32. — 60) Quincke, Ueber perniziöse Anämie. Ebenda. Bd. 20. — 61) Derselbe, Siderosis der Leber in Nothnagels spez. Pathol. u. Therapie. 1899. Bd. 18. H. 1. — 62) Derselbe, Ueber Eisentherapie. Volkmanns Vorträge. N. F. Bd. 129. — 63) Derselbe, Zur Pathologie des Blutes. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 25, 27, 33. — 64) Reich, Das Harneisen der Haustiere. Inaug.-Diss. Rostock 1911. — 65) Rosenbach, Untersuchungen über Kolloide im normalen menschlichen Urin. Inaug.-Diss. Göttingen 1909. — 66) Rosenquist, Ueber den Eiweissstoffwechsel bei der perniziösen Anämie. Diese Zeitschr. Bd. 49. — 67) Roth, Ueber die hämolytische Anämie. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 106. — 68) Rubner, Ueber die Ausnutzung einiger Nahrungsmittel. Zeitschr. f. Biologie. Bd. 15. — 69) Rumpf u. Dennstedt, Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung des Blutes und verschiedener menschlicher Organe. Diese Zeitschr. Bd. 58. — 70) Samueley, Stoffwechseluntersuchungen bei experimenteller Anämie. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 89. — 71) Schaumann, Verhandlungen des Kongresses f. innere Med. 1910. Diskussionsbemerkung. — 72) Derselbe, Die perniziöse Anämie im Lichte der modernen Gifthypothese. Volkmanns Vortr. N. F. Bd. 287. — 73) Schaumann u. Tallqvist, Ueber die blutkörperchenauflösenden Eigenschaften des breiten Bandwurms. Deutsche med. Wochenschrift. 1898. Nr. 20. — 74) Schmiedeberg, Ueber das Ferratin usw. Arch. f.

exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 33. — 75) Schurig, Ueber die Schicksale des Hämoglobins im Organismus. Ebenda. 1898. Bd. 41. — 76) Stockmann u. Greig, Ingestion and excretion of iron in health. Journ. of physiolog. 21. — 77) Tallqvist, Ueber experimentelle Blutgiftanämien. Helsingfors 1899. — 78) Derselbe, Zur Pathogenese der perniziösen Anämie mit besonderer Berücksichtigung der Bothriozephalusanämie. Diese Zeitschr. 1907. Bd. 61. — 79) Tartakowsky, Die Resorptionswege des Eisens beim Kaninchen. Pflügers Arch. 1903. Bd. 100. — 80) Derselbe, Ueber die Resorption und Assimilation des Eisens. Ebenda. 1904. Bd. 101. — 81) Voit, C., in Hermanns Handbuch d. Physiologie. VI. — 82) Voit, F., Beiträge zur Frage der Sekretion und Resorption im Dünndarm. Habilitationsschrift. München 1893. — 83) von Wendt, Untersuchungen über den Eiweiss- und Salzstoffwechsel beim Menschen. Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 17. — 84) Wolter, Ueber das Harneisen. Inaug.-Diss. Rostock 1909. Biochem. Zeitschr. — 85) Woltering, Ueber die Resorbierbarkeit der Eisensalze. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1896. Bd. 21. — 86) Zaleski, Studien über die Leber. Ebenda. 1885/86. Bd. 10. — 87) Ziegler, Ueber die Morphologie der Blutbereitung bei der perniziösen Anämie. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1899. — 88) Zimmermann, Fortgesetzte Beiträge zur Funktion der Milz als Organ des Eisenstoffwechsels. Biochem. Zeitschr. Bd. 17. — 89) Zickgraf, Ueber eine neue Bestimmung des Eisens im Harn. Zeitschr. f. anal. Chemie. 1902. Bd. 41.



V.

Aus der medizinischen Universitäts-Poliklinik zu Tübingen
(Direktor: Prof. Dr. Otto Naegeli).

Untersuchungen über die Konzentration des Blutserums bei Anämien und Blutkrankheiten.

Von

Emil Heudorfer,
Medizinalpraktikant.

(Mit 3 Kurven im Text.)

Die Refraktometrie, d. h. die Messung des Brechungskoeffizienten des Blutserums ist eine neuere Methode zur Ermittlung des Eiweissgehalts im Serum. Der grosse Vorzug dieser Methode liegt darin, dass man mit ganz kleinen Serummengen (1 Tropfen) auskommt. Ferner ist die Methode viel einfacher als die Bestimmung nach Kjeldahl. Denn diese erfordert immer grössere Mengen von Blut, die man nur durch Venenpunktionen bekommen kann. Wir wissen aber ausserdem, dass eine vorherige Stauung die Resultate einer Bluntersuchung ungenau machen kann.

Dass nun tatsächlich in den normalen und weitaus den meisten pathologischen Fällen, abgesehen von wenigen Ausnahmen (Urämie), der Refraktionswert einen ziemlich genauen Aufschluss über den Eiweissgehalt gibt, wird von E. Reiss in einer eingehenden und erschöpfenden Abhandlung dargetan. Ich darf deshalb auf diese Arbeit verweisen, die in den „Ergebnissen der inneren Medizin und Kinderheilkunde" Bd. X, 1913, erschienen ist unter dem Titel: „Die refraktometrische Blutuntersuchung und ihre Ergebnisse für die Physiologie und Pathologie des Menschen". Reiss legt darin dar, dass die Refraktion des Blutserums zum grössten Teil durch den Eiweissgehalt bedingt ist und dass die anderen Bestandteile des Serums: Salze und andere organische Verbindungen (Harnstoff, Zucker, Fett, Galle) unter gewöhnlichen Bedingungen nur ganz geringen Schwankungen unterworfen sind, sodass ihr Anteil an der Refraktion fast in allen Fällen ein konstanter ist. Veränderungen des Refraktionswerts sind daher so gut wie immer nur auf Veränderungen des Eiweissgehalts zurückzuführen und Reiss kommt zu dem Schluss, dass „die Berechnung des Eiweissgehalts aus der Refraktometrie des Blutserums als eine sehr gute Annäherung an den wirklichen Wert betrachtet werden kann". Reiss hat auf Grund von zahlreichen langjährigen Untersuchungen eine Tabelle aufgestellt, die erlaubt, aus dem



mit dem Refraktometer bestimmten Brechungskoeffizienten des Serums direkt dessen Eiweissgehalt zu berechnen. Alle in meiner Arbeit angeführten Eiweisswerte sind nach dieser Tabelle berechnet.

Die Arbeit von Reiss berichtet über zahlreiche praktische Anwendungen der Refraktometrie des Blutserums bei verschiedenen Krankheiten, z. T. in Kombination mit anderen Untersuchungsmethoden, so besonders mit der Bestimmung des Körpergewichts. Es fehlen aber bisher noch refraktometrische Serumuntersuchungen bei Blutkrankheiten (nur 2 Fälle von perniziöser Anämie sind von Böhme untersucht worden).

Eine genaue und ausführliche Serumuntersuchung bei Blutkrankheiten ist jedoch besonders wichtig wegen verschiedener Fragen, die noch einer Klärung bedürfen, speziell wegen der Frage des Eiweissgehalts bei Chlorose, bei perniziöser Anämie und bei Karzinom-Anämie. So schreibt z. B. Grawitz in seinem Lehrbuch über die Pathologie des Blutes 3. Aufl. S. 297, dass das Serum bei perniziöser Anämie relativ eiweissreich, während bei Anämien, die infolge eines okkulten Karzinoms oder infolge von septischen Prozessen entstanden seien, das Blut ausgesprochen hydrämisch sei. Dieses verschiedene Verhalten bei perniziöser Anämie und Karzinose will infolgedessen Grawitz differentialdiagnostisch verwerten bei der Entscheidung der Frage, ob eine Anämie als Biermersche perniziöse Anämie oder als sekundäre Anämie bei Karzinom oder Sepsis anzusehen ist.

Sodann berichtet Grawitz, dass der Eiweissgehalt des Serums bei Chlorose wenig verändert und die Verwässerung des Serums verhältnismässig weit geringer ist als bei einfachen, z. B. posthämorrhagischen Anämien. Wenn bei besonders schweren Fällen eine beträchtliche Reduktion des Eiweissgehalts vorhanden sei, so lege dieses Verhalten immer den Verdacht auf ein komplizierendes anämisierendes Moment nahe.

Dass diese von Grawitz aufgestellten Unterscheidungsmerkmale bezüglich des Serumeiweissgehalts bei perniziöser Anämie, Chlorose und Karzinom keine allgemeine Gültigkeit haben, dafür sprechen schon die von Naegeli gefundenen und in seinem Lehrbuch (Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig 1912. 2. Aufl.) angegebenen Viskositätswerte des Serums bei Fällen von perniziöser Anämie und von Chlorose, wobei es allgemein anerkannt ist, dass der Serumviskositätswert ganz dominierend vom Eiweisswert abhängig ist. Naegeli findet sowohl bei perniziöser Anämie als bei Chlorose meist eine abnorm niedere Viskosität und hält dies für einen zuverlässigen Anhaltspunkt für einen niedrigen Eiweissgehalt des Serums. Um zu einer Klärung der strittigen Frage beizutragen, wurde in der vorliegenden Arbeit auf die refraktometrische Serumuntersuchung bei perniziöser Anämie, Chlorose und Karzinom besonderer Wert gelegt.



Eigene Untersuchungen.

Alle refraktometrischen Untersuchungen wurden mit Hilfe des Pulfrichschen Eintauchrefraktometers angestellt, bei dem Licht parallel zu der Fläche der zu untersuchenden Flüssigkeit einfällt, sodass der Grenzwinkel der totalen Reflexion gemessen wird. Vor jeder Blutentnahme wurde darauf geachtet, dass das betreffende Individuum mindestens $^1/_4$ Stunde, gewöhnlich über 1 Stunde in Ruhelage verharrte, weil nach Untersuchungen von Böhme durch Muskelarbeit eine Veränderung der Serumkonzentration im Sinne einer Eindickung entsteht. Die Blutentnahme erfolgte immer aus der Fingerbeere durch Einstich mit einer Frankeschen Nadel. Vorher wurde die betreffende Hand in warmes Wasser ca. 5 Minuten lang eingetaucht und dann mit einem Frottiertuch tüchtig gerieben. Auf diese Weise wurde in dem Kapillargebiet der Fingerbeeren eine starke aktive Hyperämie erzeugt, sodass nach Einstich ohne viel Druck sich die erforderliche Menge Blut (1 ccm) leicht gewinnen liess. Es ist dies die gleiche Methodik, die Hess für die Ermittlung der Viskosität eingeführt hat, und die allein bei gleicher Anordnung nach Versuchen an verschiedenen Fingern gleiche Resultate gibt, wie auch von Naegeli an Hand vieler Kontrollen bestätigt worden ist. Es wurde streng vermieden, in direkter Nähe der Wunde stark zu drücken, wodurch eine Aenderung der Serumkonzentration hätte erzeugt werden können. Das tropfenweise ausfliessende Blut wurde in kleinen Röhrchen aufgefangen und diese mit einem Korkpfropfen gut luftdicht verschlossen. In ca. 2 Stunden hatte sich meist das Serum vollständig abgeschieden, sodass es refraktometrisch untersucht werden konnte. Zu dem Zweck wurde das über dem Blutkuchen in dem Glasröhrchen stehende Serum mit einer sehr fein ausgezogenen Glaspipette abgesaugt und mit Hilfe des Bürkerschen Spektroskops auf etwa vorhandenen Hämoglobingehalt geprüft. Wenn das Serum noch etwas rötlich gefärbt war, liess ich die Pipette noch einige Zeit stehen, um noch eine Sedimentierung zu erreichen, worauf dann das Serum aus der Pipette von neuem abpipettiert wurde. Aus der Pipette wurde nun ein grosser Tropfen in das Pulfrichsche Refraktometer gebracht und dieses ins Wasserbad getaucht, dessen Temperatur auf der konstanten Höhe von 17,5° C. erhalten wurde. Nach ca. 8 Minuten und wiederholten Untersuchungen wurde im Refraktometer die Schattengrenzlinie abgelesen und aus dem gefundenen Skalenteil nach der Reissschen Tabelle der Eiweissgehalt berechnet. Ich machte dabei die Erfahrung, dass die Schattengrenzlinie unscharf wurde, wenn das Refraktometer nur mit einem kleinen Tropfen gefüllt war. Dagegen blieb sie oft sehr scharf, auch wenn das Serum noch deutlich hämoglobinhaltig war (durch das Spektroskop nachgewiesen). Dagegen zeigte es sich öfters, dass gleich



beim Eintauchen des Refraktometers die Schattengrenzlinie sehr scharf war, aber im Laufe der nächsten Minuten an Schärfe bedeutend verlor. Verschiedene Kontrollversuche wurden vorgenommen, um uns darüber aufzuklären, ob und wie stark Fehler der Technik sich geltend machen könnten.

1. Konzentrationsveränderungen bei Aufbewahrung des Serums.

Um über Konzentrationsveränderungen des Serums bei Aufbewahrung desselben ein Bild zu bekommen, habe ich öfters Serum, dessen Refraktion bestimmt war, 1—5 Tage aufbewahrt. Dabei befand sich 3 mal das Serum in einer beiderseits sehr lang und fein ausgezogenen Glasampulle, deren beide Enden unter Vermeidung einer Eintrocknungsmöglichkeit zugeschmolzen waren. Bei einer neuen refraktometrischen Untersuchung nach 2, in einem Teil nach 5 Tagen ergab sich derselbe Eiweisswert. Es hatte also keine Eindickung des Serums durch Verdunstung stattgefunden. Dagegen fand ich immer eine Konzentrationserhöhung, wenn ich das Serum nicht in zugeschmolzener Ampulle, sondern nur in Abscheidungsröhrchen mit Korkverschluss oder in einer Pipette mit einfachem Wattepfropfen aufbewahrte. Die Konzentrationserhöhung betrug bei 5 verschiedenen Seris folgendes: 1. nach 1 Tag 0,3 pCt. Eiweiss; 2. nach 1 Tag 0,4 pCt.; nach 2 Tagen 0,8 pCt.; 4. nach 3 Tagen 0,8 pCt. und 5. nach 3 Tagen 0,4 pCt. Eiweiss. Einmal wurde bei einem Serum mittags 12 Uhr 7,22 pCt. Eiweiss refraktometrisch festgestellt und der Rest des vorhandenen Serums dann in dem Abscheidungsröhrchen nur mit Korkpfropfen verschlossen, bis abends 5 Uhr aufbewahrt. Eine zweite refraktometrische Untersuchung ergab 7,26 pCt. Eiweiss. Die Eindickung war also nur eine ganz minimale, praktisch belanglose, was um so wichtiger ist, da der Tag (3. 6. 1913) ein ganz besonders heisser war, sodass eine Eintrocknung leicht erklärlich gewesen wäre. Man kann daher zu dem Schluss kommen, dass Serum, sofern es reichlich vorhanden ist, nur einige Stunden aufbewahrt, keine praktisch zu berücksichtigende Konzentrationsveränderung in unsern kleinen Abscheidungsröhrchen erleidet. Dauert die Aufbewahrung jedoch ein bis mehrere Tage, so muss man mit einer u. U. erheblichen Eindickung rechnen, sofern man nicht eine Vorsichtsmassregel ergreift, und das Serum in einer luftdicht abgeschlossenen Ampulle aufbewahrt.

2. Gleichzeitige Entnahme aus verschiedenen Fingern.

Bei gleichzeitiger Blutentnahme aus verschiedenen Fingern ergaben sich nur ganz minimale Differenzen im Refraktionswert, auf Eiweiss umgerechnet einmal 0,1 pCt., einmal 0,15 pCt. und einmal 0,06 pCt. Eiweiss. Derartig geringe Schwankungen können aber innerhalb der Fehlerbreite liegen und erlauben daher keinen Rückschluss auf verschiedene Serum-

konzentrationen des Blutes in verschiedenen Fingern, zeigen aber immerhin, dass die Methode konstante Resultate ergibt.

3. Eiweissgehalt bei gesunden Erwachsenen.

Bei der Refraktometrie des Serums einer grösseren Anzahl normaler Erwachsener fand ich Eiweisswerte zwischen 7,2 und 9,0, im Durchschnitt von 26 Fällen 8,2 pCt. Dabei wurde das Blut immer gegen Mittag um 11 bis 12 Uhr in der Sprechstunde entnommen. Die betreffende Person war ausser Bett, hatte gefrühstückt und musste nur vor der Entnahme mindestens $^1/_4$ Stunde, fast immer aber viel länger, eine Ruhelage einnehmen. Ich bekam nur 2 mal Eiweisswerte unter 7,2 pCt. bei Normalen und zwar dann, wenn das Blut morgens nüchtern sofort nach dem Erwachen entnommen worden war.

4. Tagesschwankungen.

Um über Schwankungen der Konzentration im Verlauf eines Tages Näheres zu erfahren, habe ich einige Male bei Gesunden zu verschiedenen Tageszeiten eine refraktometrische Serumuntersuchung gemacht.

In dem einen Fall K. S., cand. jur., 23 J., habe ich an 2 verschiedenen Tagen zu gleichen Zeiten, je um 7 Uhr morgens, um $^1/_2$12 Uhr vormittags und um 5 Uhr nachmittags Blut entnommen. Die erste Blutentnahme erfolgte, solange die Versuchsperson noch im Bett lag, direkt nachdem sie aus dem Schlaf geweckt worden war und also gar keine Muskelarbeit geleistet hatte. In der Zwischenzeit bis zur 2. und 3. Blutentnahme ging die Versuchsperson ihrer gewöhnlichen Tagesbeschäftigung nach. Ich fand nun beide Male um 7 Uhr eine Konzentration von 6,7 pCt., um $^1/_2$12 Uhr von 7,7 pCt. und um 5 Uhr ebenfalls eine solche von 7,7 pCt. Eiweiss. Die Konzentration war also an beiden Tagen nach Nachtruhe und bei Nüchternheit um 1 pCt. geringer als am Tage nach der gewöhnlichen Muskeltätigkeit und nach Nahrungsaufnahme. Dagegen war eine Veränderung der Serumkonzentration zwischen der 2. und 3. Blutentnahme nicht zu konstatieren.

Bei einem zweiten Studenten H. K., stud. pharm., 21 J., wurde ebenfalls um 7 Uhr, um 12 Uhr und um 5 Uhr Blut entnommen unter denselben Verhältnissen wie beim obigen Versuch, nur mit dem Unterschied, dass die Versuchsperson morgens 7 Uhr zwar noch im Bett, aber doch schon einige Zeit wach gelegen hatte. Es ergaben sich in diesem Fall folgende Eiweissprozente im Serum: um 7 Uhr 7,2 pCt., um 12 Uhr 7,85 pCt. und um 5 Uhr 7,75 pCt. Also auch hier war die Konzentration nach Nachtruhe beträchtlich niedriger (um 0,65 pCt.) als nach gewöhnlicher Tagesbeschäftigung und veränderte sich im Verlauf des Tages nur wenig (0,1 pCt.).

Die beiden Versuchspersonen sind vollkommen gesunde und normale Leute, keine Neurastheniker, sondern mir persönlich als besonders ruhig bekannt, so dass nicht anzunehmen ist, dass die Konzentrationsschwankungen durch vasomotorische Einflüsse bedingt sind.

In einem weiteren Fall wurde eine solche Tagesreihenuntersuchung angestellt bei einem Mann aus dem Distrikt der Poliklinik, F. K., 64 J., morgens $^1/_2$9 Uhr im Bett nach Nachtruhe, um $^1/_2$11 Uhr und um 5 Uhr nach gewohnter Tagesbeschäftigung. Diesmal waren die Unterschiede nur ganz gering. Es ergaben sich morgens $^1/_2$9 Uhr 8,0 pCt., nm $^1/_2$11 Uhr 8,0 pCt. und um 5 Uhr 7,8 pCt. Eiweiss. Eine Erklärung dafür, dass morgens die Konzentration nicht geringer war als am Tage nach Arbeit,



liegt vielleicht in folgendem. Bei der Blutentnahme morgens konnte in Anbetracht der häuslichen Verhältnisse kein warmes Handbad gegeben werden, und da das Blut bei den von der Arbeit schwieligen Fingern nur sehr schlecht floss, musste in direkter Nähe der Wunde ziemlich stark gedrückt werden. Vielleicht wurde dadurch Flüssigkeit aus den Gefässen in das Gewebe gepresst und dadurch eine Erhöhung der Konzentration herbeigeführt. Nach Untersuchungen von Boehme (Ueber die Schwankungen der Serumkonzentration beim gesunden Menschen. Deutsches Arch. f. klin. Medizin. 1911. Bd. 103) wird die Serumkonzentration durch stärkeren Druck in der Nähe der Einstichstelle regelmässig erhöht.

Jedenfalls haben diese Versuche bestätigt, was schon von anderer Seite (Boehme, Reiss, Veit) gefunden wurde, dass nämlich am Tage bei Muskelarbeit und nach Nahrungsaufnahme die Serumkonzentration eine höhere ist als früh morgens direkt nach dem Erwachen und ohne vorherige Nahrungszufuhr. Dagegen sind die Schwankungen im weiteren Verlauf des Tages nur ganz geringe, was auch noch an einem späteren Versuch gezeigt wird (H. M., stud. jur., 21 J., S. 110).

5. Schwankungen an verschiedenen Tagen.

Was die Konzentration des Serums bei normalen Individuen an verschiedenen Tagen anbetrifft, so findet bei ihnen Boehme bei fortlaufenden Untersuchungen eine ziemliche Konstanz. Dasselbe Resultat bekam ich bei mehreren Reihenuntersuchungen, die sich auf 3 bis 12 Tage erstreckten. Es wurde stets zur gleichen Zeit und unter sonst gleichen Bedingungen Blut entnommen.

1. H. M., stud. jur., 21 J. Konzentration des Serums am 25. 2. 1913, refraktometrisch bestimmt 8,32 pCt. Eiweiss. Am 3. 3. war die Blutgewinnung trotz warmen Handbades etwas schwieriger, so dass ziemlich gedrückt werden musste. Konzentration 8,41 pCt. Eiweiss.

2. E. H., 24 J. Eiweissgehalt am 2. 3. 1913 8,58 pCt., am 13. 3. 8,43 pCt. und am 15. 3. 8,56 pCt. Am 24. 4. bekam die Versuchsperson im Anschluss an Schnupfen und Angina, die mit grossen Dosen Formamint-Tabletten behandelt wurden, plötzlich eine Urtikaria mit starkem Juckreiz und am 25. 4. ein Oedem des rechten Unterlids. Im Urin war kein Albumen, bei der refraktometrischen Eiweissbestimmung des Serums ergab sich aber nur ein Gehalt von 8,06 pCt., also um 0,5 pCt. weniger als am 12. und 15. 3. Vielleicht war diese Herabsetzung im Verein mit dem Lidödem das Zeichen einer vorübergehenden leichten Nierenschädigung infolge der reichlichen Formamintzufuhr.

3. P. S., Med.-prakt., 28 J. Der Betreffende ist seit mehreren Jahren strenger Vegetarier. Eiweissgehalt des Serums am 10. 3. 1913 7,42 pCt., am 11. 3. 7,48 pCt., am 19. 3. 7,35 pCt. und am 12. 4. 7,18 pCt.

4. W. G., Med.-prakt., 24 J. Eiweissgehalt am 28. 3. 1913 8,17 pCt., am 14. 4. 8,11 pCt. und am 22. 4. 8,06 pCt.

5. K. S., cand. jur., 23 J. Eiweissgehalt am 29. 4. 1913 7,7 pCt., am 6. 5. 7,7 pCt. und am 4. 6. 7,3 pCt. Zu bemerken ist dabei noch, dass der Tag der letzten Bestimmung ein ganz ungewöhnlich heisser war, woraus sich vielleicht die geringere Konzentration erklären lässt. Auch Boehme fand niedrigere Konzentrationen in warmer Jahreszeit als in kühler.

Während diese 5 Versuchspersonen lauter gesunde Erwachsene waren, die immer ausser Bett waren und ihrer gewohnten Beschäftigung nach-

gingen, handelt es sich im folgenden um 2 Kinder von 6 und 8 Jahren, die im Distrikt der Poliklinik wegen Scharlach in Behandlung standen.

6. E. S., weibl., 8 J. Das Kind kam am 1. 4. 1913 in Behandlung mit einem typischen Scharlachexanthem. Die Temperatur sank in den nächsten Tagen, um infolge einer Otitis media vorübergehend noch einmal anzusteigen. Vom 10. 4. ab war das Kind fieberfrei und vom 12. 4. an wurde alle 2 Tage Blut entnommen und eine refraktometrische Serumuntersuchung gemacht, die folgende Eiweisswerte ergab: am 12. 4. 8,3 pCt., am 14. 4. 8,7 pCt., am 16. 4. 8,6 pCt., am 18. 4. 8,7 pCt. Das am 20. 4. gewonnene Serum konnte erst am 21. untersucht werden, wobei es ohne besondere Vorsichtsmassregeln aufbewahrt wurde. Die im Vergleich zu den vorherigen Bestimmungen sehr hohe Konzentration von 9,2 pCt. Eiweiss darf wohl sicher auf Eindickung infolge von Wasserverdunstung zurückgeführt werden. Am 24. 4. war der Eiweissgehalt wieder 8,5 pCt., am 26. 4. 8,3 pCt., am 28. 4. 7,3 pCt., am 30. 4. 7,7 pCt., am 5. 5. 7,2 pCt., am 7. 5. 7,5 pCt., am 9. 5. 7,2 pCt., am 10. 5. 7, 3 pCt. Am 27. 4. war das Kind zum ersten Mal aufgestanden, weshalb es um so auffälliger ist, dass von da an dauernd eine ziemliche niedrigere Konzentration gefunden wurde. Denn eher wäre eine Konzentrationserhöhung zu erklären durch die grössere Muskelarbeit, die ein Patient leistet, wenn er ausser Bett ist. Auch die Möglichkeit einer Nephritis ist gemäss allen anderen Untersuchungen ausgeschlossen.

7. K. S., männl., 6 J., Bruder von 6. Das Kind kam am 16. 4. 13 in Behandlung und bot das Bild eines leichten Scharlachs, der auch ganz milde und ohne jede Komplikation verlief. Das Exanthem, ebenso die Abschuppung waren nur wenig ausgesprochen, dagegen waren im Blutbild am 3. Tage $6^1/_2$ pCt. eosinophile Leukozyten als ein Beweis eines echten Scharlachs. Die erste refraktometrische Blutuntersuchung am 18. 4. ergab einen Eiweissgehalt von 6,77 pCt. Das auch anfangs nur mässige Fieber (abends 38,1) ging rasch herunter und die Temperatur war am 22. 4. normal. An diesem Tag war der Serumeiweissgehalt 7,78 pCt., also um 1,01 pCt. höher als am 18. 4. während des Fieberstadiums. Bei den folgenden Untersuchungen sank die Konzentration zwar wieder, aber nie mehr bis zu dem anfänglichen niedrigen Grad. Sie betrug am 24. 4. 7,65 pCt., am 26. 4. 7,42 pCt., am 28. 4. 7,29 pCt., am 5. 5. 7,42 pCt., am 7. 5. 7,59 pCt., am 9. 5. 7,33 pCt. und am 10. 5. 7,31 pCt. Eiweiss. Wenn man die erste Bestimmung während des Fieberstadiums abrechnet, so betrugen die Konzentrationsschwankungen in den folgenden Tagen höchstens 0,5 pCt.

Jedenfalls bieten die beiden letzten Fälle besondere Verhältnisse, dürfen nicht als normal angesehen werden und können daher mit den 5 anderen Fällen nicht zusammengerechnet werden. Was die Konzentrationsschwankungen der ersten 5 Fälle anbetrifft, so waren sie bei Fall 1 0,1 pCt.; bei Fall 2 0,5 pCt.; bei Fall 3 0,3 pCt.; bei Fall 4 0,1 pCt. und bei Fall 5 0,4 pCt. Eiweiss. Die grösste Differenz beträgt also 0,5 pCt. und sonst bewegten sich die Eiweisswerte an verschiedenen Tagen in ziemlich engen Grenzen. Man kann daher sagen, dass die Serumkonzentration bei normalen Erwachsenen an verschiedenen Tagen unter sonst gleichen Bedingungen konstant ist, d. h. es wird nahezu eine individuelle Konstanz gefunden.

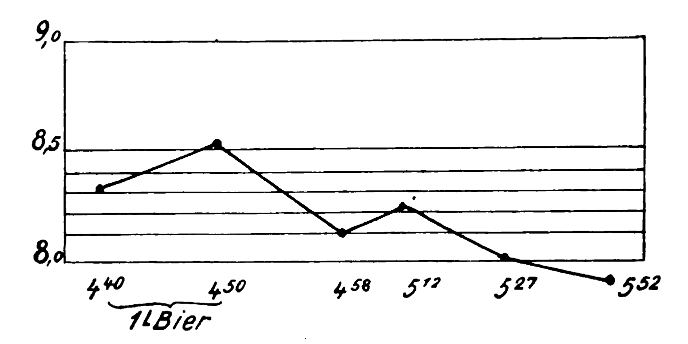
6. Einfluss von Flüssigkeitszufuhr auf die Serumkonzentration.

Ueber diese Frage liegen bereits Untersuchungen von Strauss, Engel und Scharl sowie von Reiss vor, die übereinstimmend ergeben, dass Flüssigkeitszufuhr, auch in grösseren Mengen, die Konzentration

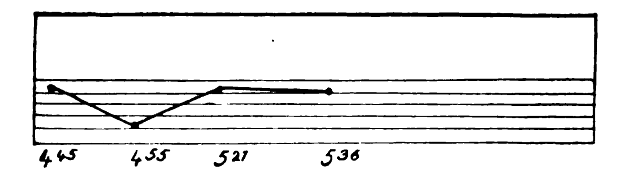


nicht erheblich und auch nicht in konstantem Sinn beeinflusst. Ich habe darüber auch 2 Versuche angestellt, die das gleiche Resultat ergaben und kurz mitgeteilt seien.

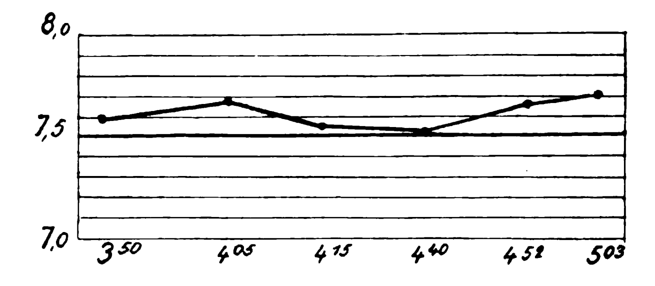
1. Die Versuchsperson (H. M., Stud. jur., 21 J.), vollkommen gesund, musste nach vorheriger Blutentnahme im Verlauf von 3 Minuten 1 Liter helles, leichtes Bier trinken. Darnach wurden in verschiedenen Zwischenräumen noch fünfmal die gleichen Mengen Blut entnommen und das Serum dieser 6 Proben refraktometrisch untersucht. Es ergaben sich folgende Eiweisswerte: 4 Uhr 40 Min. 8,32 pCt.; 4 Uhr 45 Min. bis 4 Uhr 48 Min. 1 Liter helles Bier; 4 Uhr 50 Min. 8,56 pCt.; 4 Uhr 58 Min. 8,11 pCt.; 5 Uhr 12 Min. 8,24 pCt.; 5 Uhr 27 Min. 8,02 pCt.; 5 Uhr 52 Min. 7,89 pCt.



Eine beim gleichen Individuum einige Tage später vorgenommene Vergleichsreihenuntersuchung zu ungefähr denselben Zeiten, nur diesmal ohne Flüssigkeitszufuhr, ergab folgende Resultate: 4 Uhr 45 Min. 8,41 pCt.; 4 Uhr 55 Min. 8,15 pCt.; 5 Uhr 21 Min. 8,45 pCt.; 5 Uhr 36 Min. 8,41 pCt. Eiweiss.



2. H. K., Stud. pharm., 21 J. Der gleiche Versuch wie bei Fall 1 ergab folgendes Resultat: 3 Uhr 50 Min. Eiweissgehalt des Serums 7,59 pCt.; 3 Uhr 55 Min. bis 4 Uhr Zufuhr von 1 Liter leichtem hellen Bier: 4 Uhr 5 Min. 7,67 pCt.; 4 Uhr 15 Min. 7,55 pCt.; 4 Uhr 40 Min. 7,52 pCt.; 4 Uhr 52 Min. 7,65 pCt.; 5 Uhr 3 Min. 7,7 pCt. Eiweiss.



Die Versuche zeigen, dass die Zufuhr von Flüssigkeit auf die Serumkonzentration einen ganz geringen und nicht einmal konstanten Einfluss

hat, etwa im Sinn einer jedesmaligen Verdünnung. Die Vergleichsreihenuntersuchung bei Fall 1, die unter gleichen Bedingungen, nur ohne Flüssigkeitszufuhr vorgenommen wurde, ergab auch Schwankungen, die sogar noch grösser sind als bei dem 2. Versuch mit Flüssigkeitszufuhr. Diese Ergebnisse decken sich also mit den bereits vorliegenden Untersuchungsresultaten der oben angeführten Autoren.

Zusammenfassung der Ergebnisse bei Gesunden.

Die Serumkonzentration beträgt bei normalen Erwachsenen 7,2 bis 9 pCt. Eiweiss, nach dem Pulfrichschen Refraktometer bestimmt. Niedrigere Werte wurden bei Gesunden nur dann gefunden, wenn direkt nach Nachtruhe noch im Bett und ohne Frühstück Blut entnommen worden war. Versuche über Konzentrationsschwankungen im Verlauf eines Tages ergaben, dass die Konzentration nach Nachtruhe am niedersten ist, nach dem Aufstehen und bei gewöhnlicher Tagesbeschäftigung ansteigt (einmal um 1 pCt. Eiweiss, d. h. um 15 pCt. des Wertes) und sich dann im weiteren Verlauf des Tages nur noch wenig verändert.

Die Serumkonzentration beim einzelnen Individuum hat die Neigung an verschiedenen Tagen unter sonst gleichen Bedingungen eine ziemliche Konstanz zu bewahren.

Die Zufuhr von Flüssigkeit hät auf die Konzentration des Serums nur einen geringen Einfluss, der sich aber nicht einmal in konstanter Richtung äussert.

Pathologische Verhältnisse.

Wie schon anfangs der Arbeit erwähnt wurde, sind die Konzentrationsverhältnisse des Serums bei verschiedenen Blutkrankheiten nicht vollständig geklärt und besonders über die Konzentration bei perniziöser Anämie und Chlorose herrschen verschiedene Ansichten. Im folgenden sind die Befunde bei einer grösseren Anzahl von Fällen mitgeteilt, wie sie bei unseren Untersuchungen an Patienten der medizinischen Poliklinik erhoben wurden. Die Patienten waren alle in ambulanter Behandlung, soweit nicht etwas anderes besonders bemerkt wird, waren also ausser Bett und befanden sich nur vor der Blutentnahme einige Zeit lang (meist über 1 Stunde) in Ruhelage. Nach Versuchen von Schwenker genügen 20 Minuten Ruhelage, um eine Konstanz der Serumkonzentration zu erreichen. Ausserdem sind noch an Patienten aus der medizinischen Klinik Untersuchungen gemacht worden. Da hier meist die Blutentnahme während dauernder Bettruhe vorgenommen wurde, fiel bei ihnen der Einfluss irgend welcher Muskelarbeit weg. Weil es aber nicht gleichgültig für die Serumkonzentration ist, ob der Patient bei der Blutentnahme dauernde Bettruhe pflegt oder ausser Bett ist, so wird bei bettlägerigen Patienten jedesmal ausdrücklich darauf hingewiesen. Die betreffenden Patienten aus der medizinischen Klinik wurden in freundlichster Weise



von Herrn Prof. Otfried Mueller, Direktor der medizinischen Klinik, zur Verfügung gestellt, wofür ich Herrn Prof. O. Mueller an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank aussprechen möchte.

Ausser der Bestimmung der Refraktion des Blutserums wurde stets auch dessen Viskosität mit dem Hessschen Viskosimeter ermittelt, sowie meist noch andere Untersuchungen vorgenommen: Viskosimetrie des Gesamtbluts, Bestimmung des Hämoglobingehalts, der Erythrozyten- und Leukozytenzahl, der Sauerstoffkapazität. Dazu noch mikroskopische Untersuchung des gefärbten Blutpräparats. Bezeichnung für Viskosität des Gesamtbluts ist η, für die des Serums $\eta_{,,}$ für Refraktion des Serums umgerechnet auf Eiweissprozente nach der Reissschen Tabelle E, für Hämoglobin Hgb, für Erythrozyten R, und für Leukozyten L.

I. Chlorose.

1. B. A., 22 J., Bauerntochter, arbeitet auf dem Land. Patientin bekommt seit einigen Jahren jedes Frühjahr einen Anfall von Chlorose mit Müdigkeit, blassem Aussehen und geschwollenen Füssen. Grosse Schlafsucht, Herzklopfen. Spontane Heilung gegen den Sommer. Befund am 26. 2. erhebliche Blässe der Haut und der sichtbaren Schleimhäute, keine Herzgeräusche. Deutliche Oedeme.

Blutbefund: Hgb. 72; R. 5488000; η 3,15; $\eta_{,}$ 1,55; **E. 5,83**.

Mikroskopisch: R. alle klein, ziemlich hell, wenig gefärbt. Poikilozytose. Differenzierung von 300 weissen Blutkörperchen ergibt: Neutrophile 67 pCt., Lymphozyten $24^1/_3$ pCt., Uebergangsformen $7^2/_3$ pCt., Mastzellen 1 pCt. Verordnung: Bettruhe, eiweissreiche Diät und Pil. Blaudii. 25. 5. 13. Patientin fühlt sich besser, kann arbeiten, klagt jedoch noch über Kopfschmerzen und zeitweise geschwollene Füsse.

Befund: Gute Färbung von Haut und Schleimhäuten, keine anämischen Geräusche, deutliche Knöchelödeme. Hgb. 95; R. 5620000; $\eta_{,}$ 1,6; **E. 6,53**.

Mikroskopisch: fast alle R. sehr gut hämoglobinhaltig, geringe Anisozytose, noch leichte Poikilozytose, vereinzelt Polychromasie, sonst keine irgendwie auffällige Abnormität.

Der Eiweissgehalt war also hier am 26. 2. 13 mit 5,83 pCt. ein abnorm niedriger und zeigte im Verein mit den Oedemen, dass eine erhebliche Verwässerung des Blutserums vorhanden war. Bei der Wiederuntersuchung am 25. 5. war zwar die Konzentration gestiegen, befand sich aber immer noch unter der unteren Grenze des normalen, wie auch trotz der subjektiven Besserung und der Besserung des Blutbefunds in bezug auf Rote und Hämoglobin noch deutliche Oedeme vorhanden waren.

2. B. B., 19 J., Bauerntochter, arbeitet in der Fabrik. Ist seit $^1/_2$ Jahr immer sehr müde, kann nichts mehr arbeiten. Appetit schlecht, geschwollene Füsse, sowie sie etwas gehe. Schlaf sehr gut. Periode unregelmässig, alle 3 Wochen und sehr schwach. Früher nie krank. Befund am 3. 3. 13: Haut und Schleimhäute sehr blass. Leises systolisches Geräusch an Mitralis. Rechts Nonnensausen, keine Oedeme.

Blutbefund: Hgb. 48; R. 3744000; $\eta_{,}$ 1,64; **E. 7,09**.

Verordnung: Bettruhe, eiweissreiche Diät, Pil. Blaudii.

17. 3. 13. Ist immer noch müde, verspürt nur geringe Besserung. Hat nur einige Tage im Bett gelegen. Hautfarbe noch kaum verändert. Hgb. 54; R. 5476000; $\eta_{,}$ 1,67; **E. 7,67**.

2. 6. 13. Fühlt sich nicht mehr krank, nicht mehr müde, kann gut arbeiten.



Appetit gut, hat nur noch häufig Kopfweh, auch manchmal angeblich geschwollene Füsse. Befund: Haut und Schleimhäute normal gefärbt. Keine Herzgeräusche, kein Nonnensausen. Blutbefund: Hgb. 77; R. 5128000; $\eta_{\prime}$ 1,75; **E. 7,39.** Verordnung: Bipalatinoids.

19. 6. 13. Fühlt sich ganz wohl. Arbeitet sehr viel zu Hause und auf dem Feld. Immer noch Kopfweh und manchmal geschwollene Füsse. Befund: Haut und Schleimhäute normal gefärbt. Ganz leichte Knöchelödeme. Keine anämischen Geräusche. Hgb. 71; $\eta_{\prime}$ 1,65; **E. 6,81.**

Trotz Eisentherapie wurde also bei der Patientin im Verlauf von $3^1/_2$ Monaten keine vollständige Heilung erzielt, wahrscheinlich, weil sie trotz strenger Anweisung nicht längere Zeit im Bett blieb, sondern immer viel arbeitete. Der krankhafte Zustand äusserte sich bei der Blutuntersuchung nicht nur in dem niedrigen Hämoglobingehalt, sondern vor allem auch in der niedrigen Refraktion des Blutserums.

3. M. S., 18 J. Pat. ist immer müde, es werde ihr oft schlecht. Kein Appetit, Schlaf gut, hat grosses Schlafbedürfnis. Menses zuerst mit 15 Jahren, seither immer unregelmässig, schwach. Nie geschwollene Füsse.

Befund am 13. 5. 13. Konjunktiva blass, Gesicht gut rot gefärbt. Nonnensausen rechts, keine Herzgeräusche. An den Beinen leichte Oedeme. Blutbefund: Hgb. 45, R. 3360000, $\eta_{\prime}$ 1,55. **E. 5,99.**

Verordnung: Pil. Blaudii, eiweissreiche Diät, Bettruhe.

27. 5. 13. Pat. fühlt sich besser. Appetit besser. Ist nicht mehr so müde. Befund: Schleimhäute noch blass, leichte Beinödeme, Nonnensausen rechts, keine Herzgeräusche. Hgb. 48, R. 3396000, η 2,4, $\eta_{\prime}$ 1,56. **E. 6,29.** Blutbild noch deutlich chlorotisch: sehr viele hämoglobinarme Zellen. Starke Aniso-Mikrozytose. Ab und zu Polychromasie. Sehr reichlich Blutplättchen. Keine basophile Punktierung. Oefters blasse Makrozyten. Viele polychromatische sind stark hämoglobinarm.

Differenzierung: Neutr. $67^2/_3$, Lymph. $24^2/_3$, Eosin. $1^1/_3$, Mastz. $^2/_3$, Uebergangsf. $5^2/_3$ pCt.

4. R. H., 19 J. Ist immer sehr müde, sehe schlecht aus, könne nicht arbeiten. Menses unregelmässig, schwach. Hat grosses Schlafbedürfnis. „Könnte den ganzen Tag schlafen". Appetit mässig.

Befund am 13. 5. Blässe von Haut und Schleimhäuten. Nonnensausen. Systolisches Geräusch über allen Klappen. Blutbefund: Hgb. 58, R. 4834000, L. 5700, η 2,71, $\eta_{\prime}$ 1,64. **E. 7,03.** Mikroskopisch: Rote vielfach klein, starke Neigung zu Mikrozytose. Sehr viele Zellen schwach hämoglobinhaltig. Reichlich Blutplättchen. Differenzierung: Neutr. $62^2/_3$, Lymph. $27^2/_3$, Uebergangsf. 9, Mastz. $^1/_3$, Plasmaz. $^1/_3$ pCt.

Der Eiweissgehalt von 7,03 pCt. liegt also unter den normalen Werten, wenn auch nur wenig unter der unteren Grenze des normalen.

Eine Zusammenfassung unserer Fälle von Chlorose, die alle sowohl klinisch als hämatologisch aufs sorgfältigste beurteilt das typische Bild der Chlorose bieten, ergibt, dass zwei davon (Fall 1 und 3) eine erhebliche Reduktion des Eiweissgehaltes im Blutserum zeigen, selbst bei relativ hohen Hämoglobinwerten und ohne dass für irgendeine Komplikation Anhaltspunkte bestanden hätten. Bei den beiden anderen ist zwar die Konzentration nicht so erheblich herabgesetzt, bleibt aber doch noch unter der unteren Grenze der von uns bei gesunden Erwachsenen gefundenen Eiweisswerte zurück. Man kann also nach diesen Resultaten



sagen, dass bei ausgesprochener Chlorose eine echte Verwässerung des Serums vorliegt, und dass daher die Vermehrung der Blutflüssigkeit wahrscheinlich nicht, wie Grawitz annimmt, auf einer Vermehrung von normal konzentriertem Blutplasma, auf einer von ihm so genannten Polyplasmie beruht, sondern auf echter Hydrämie. Dafür spricht auch die Tatsache, dass drei Fälle (Fall 1, 2 und 3) bei einer späteren Untersuchung im Stadium der Besserung eine Erhöhung der Konzentration, wenn auch nur in geringem Grade, erkennen liessen.

II. Perniziöse Anämie.

1. A. R., männlich, 34 J. Erkrankte im März 1912 mit grosser Kraftlosigkeit, häufigem Erbrechen und zeitweiligen Durchfällen. Nie Blut im Stuhl oder im Erbrochenen. Durch 6wöchige Bettruhe wurde er wieder ganz gesund. Seit Ende Januar wieder mit den gleichen Beschwerden erkrankt. Ist seit 14 Tagen sehr blass. Hat in China Typhus durchgemacht. Infectio venerea negatur.

Befund am 17. 2. 13: Mässiger Ernährungszustand. Haut und Schleimhäute sehr blass. Haut gelblich anämisch verfärbt. Keine Drüsenschwellungen. Zunge rein, brennt nie. Systolisches Geräusch über der Aorta. Herzgrenzen normal. Abdomen nicht aufgetrieben, nicht druckempfindlich. Leber und Milz vergrössert.

Blutbefund: Hgb. 58, O_2-Kap. 54, R. 1802000, L. 5000, η 2,7, F.J. 1,5, Serum dunkelgoldgelb, η_s 1,63. **E. 7,35.** Mikroskopisch: Typisches Bild der perniziösen Anämie. Viele Megalozyten, alle Zellen sehr gut gefärbt. Ab und zu Polychromasie. Mikrozytose. Wenig Blutplättchen. Ein Megaloblast mit basophiler Punktierung und Polychromasie. Differenzierung: Neutr. 68, Lymph. 27, Uebergangsf. $2^1/_2$, Eosin. $^1/_2$, Mastz. 1, Myeloz. $^1/_2$, Megaloblast. $^1/_2$ pCt.

Blutbefund am 22. 2. (inzwischen keine besondere Therapie): Hgb. 54, O_2-Kap. 49, R. 2136000, η 2,55, Serum dunkelgelb, η_s 1,66. **E. 7,11.**

Unter Bettruhe nnd Arsentherapie erholt sich Pat. rasch, weitgehende Remission.

11. 4. 13. Pat. fühlt sich sehr wohl. Gesichtsfarbe lebhaft rot, ist anscheinend völlig normal. Ist täglich einige Stunden ausser Bett. Keine anämischen Geräusche. Hgb. 110, R. 5210000, L. 3620, η 4,2, η_s 1,67. **E. 7,87.** Mikroskopisch: Leichte Aniso-Poikilozytose. Megalozytose. 4 R. mit Jollykörpern. Differenzierung: Neutr. $48^1/_2$, Lymph. 26, Eosin. 6, Uebergangsf. $18^1/_2$, Mastz. 1 pCt.

Pat. wird in voller Remission am 22. 4. aus der medizinischen Klinik entlassen.

26. 4. Fühlt sich sehr wohl. Appetit gut. Aussehen gut. Gesichtsfarbe normal, nicht mehr so lebhaft rot wie am 11. 4. Arbeitet seit 3 Wochen.

Blutbefund: Hgb. 108, R. 3992000, F. J. 1,35, L. 3800, η 4,2, Serum dunkelgelb, η_s 1,65. **E. 7,59.** Mikroskopisch: Megalozytose. Zellen sehr gut gefärbt. Ab und zu Mikrozyten. Poikilozyten extrem selten, ebenso Polychromasie. Wenig Blutplättchen. Differenzierung: Neutr. $57^2/_3$, Lymph. $29^2/_3$, Eosin. $1^1/_3$, Mastz. $^2/_3$, Uebergangsf. $10^1/_3$ pCt. Ein rotpunktierter Erythrozyt.

2. B. Cr., männlich, 42 J. Vor 10 Jahren einmal Bothriozephalus durchgemacht. Zuerst erkrankt im Sommer 1912 mit Erschöpfungs- und Schwächezuständen und Colitis membranacea. Progressiv zunehmende Anämie, die ihr Maximum am 24. 7. 12 mit 1,15 Millionen Erythrozyten erreicht hat. Allmähliche Zunahme der R. und Erholung.

30. 12. 12. R. 4675000, Hgb. 100. Seither wieder Verschlechterung. Am 24. 2. 13 nur noch 3,7 Millionen rote und 96 Hgb. Grosse Mattigkeit.

6. 3. 13. Gross, nicht besonders mager, Gesicht gebräunt, Ausdruck müde, matt.



Skleren auffällig weiss. Keine Spur von Ikterus. Zunge rot, nicht belegt, am Rande die bei perniziöser Anämie häufige entzündliche Rötung. Keine Lymphdrüsen. Herzgrenze normal. Keine Geräusche. Leber palpabel. An Beinen keine Oedeme, keine Petechien. Sechs Stuhlpräparate ohne Wurmeier, Stuhl fest, braun. Urin: Urobilin und Urobilinogen stets stark positiv bei vielen Untersuchungen.

Blutbefund am 6. 3. (ohne dauernde Bettruhe): Hgb. 46, R. 1444000, L. 1640, F. J. 1,5, η 2,4, Serum dunkelgoldgelb, η_s 1,56. **E. 7,05**. (Blutentnahme erfolgte nach geringer Muskelarbeit, Gehen.)

8. 4. Seit 6. 3. dauernde Bettruhe. Blutbefund: Hgb. 35, R. 1344000, L. 2800, η 2,15, η_s 1,44. **E. 6,4.** Mikroskopisch: R. sehr gut gefärbt, sehr starke Aniso- und Megalozytose, starke Poikilozytose. Polychromasie, wenig basophil punktierte R. Differenzierung: Neutr. 57, Lymph. 34, Eosin. $3^2/_3$, Uebergangsf. $4^2/_3$, Mastz. $^1/_3$, Myeloz. $^1/_3$ pCt. Auf 300 Zellen trifft man drei junge Normoblasten, 10 Normobl. mit pyknotischem Kern, zwei unreife Megalobl., einen alten Megalobl., zwei Jollykörper.

Blutbefund am 5. 5. während dauernder Bettruhe: Hgb. 22, R. 676000, F.J. 1,6, L. 2680, η_s 1,64. **E. 6,01.** Mikroskopisch: Starke Aniso-Megalozytose. Poikilozytose. Zahlreiche basophil punktierte R. Jollykörper. Zahlreiche Normobl. und Megalobl. Differenzierung: Neutr. $33^1/_4$, Eosin. $1^1/_4$, Lymph. $37^1/_4$, Myeloz. $1^1/_2$, Erythrobl. $22^1/_2$ pCt.

16. 5. Exitus.

3. Dr. P. L., 34 J. Vater vor 7 Jahren nach 2 jährigem Leiden an schwerer Anämie gestorben, ohne dass der Sektionsbefund einen Anhaltspunkt für die Anämie gegeben hätte. Nach Schilderung der Krankheit, Verlauf und Sektion muss es sich um perniziöse Anämie gehandelt haben. Sommer 1912 unter fortschreitender, schwerster Anämie und Apathie erkrankt.

Blut- und klinische Untersuchungen am 23. 9. 1912 (Prof. Nägeli) ergaben nach jeder Hinsicht das vollkommen typische Bild der perniziösen Anämie: Hgb. $43^1/_2$, R. 1364000, L. 6320, η 2,3, η_s 1,55, F. J. 1,6, Serum goldgelb. Blutbild absolut typisch, erhebliche Megalozytose. Sehr viele Mikro- und Poikilozyten. Oefters Polychromasie und basophile Punktierung. Einzelne Howell-Jollykörper in Megalozyten. Blutplättchen sehr spärlich. Differenzierung: Neutr. $72^1/_3$, Lymph. $21^2/_3$, Eosin. 1, Uebergangsf. 2, Mastz. $^1/_3$ pCt.

Unter Arsentherapie weitgehende Remission, so dass er das ganze Winterhalbjahr wieder im Dienst bleiben konnte.

15. 3. 1913: Rezidiv: Grosse Mattigkeit, Schlafsucht, Unlust zur Arbeit. Fester normaler Stuhl. Normale Temperatur. Blasses, gelbliches Aussehen. Zunge rein, brennt nie. Nie Erbrechen, aber Würgen im Magen. Keine Herzgeräusche. Milzdämpfung intensiv, nicht palpabel. Innere Organe sonst ohne nachweisbare Veränderungen.

Blutbefund: Hgb. 60, R. 2606000, F. J. 1,5, L. 2000. Serum wird in Glasröhrchen mit Gummistöpsel 48 Stunden vor der Untersuchung aufbewahrt, so dass sich also wahrscheinlich eine Eindickung geltend macht. Serum goldgelb, η_s 1,49. **E. 6,77.** Mikroskopisch durchaus typisches Bild, ausgesprochenste Megalozytose.

1. 5. Liegt mit schwerster Anämie extrem blass im Bett, aber jetzt ohne gelbliche Hautfarbe. Temperatur sehr irregulär, zeitweise Fieber bis 39,4°. Herzgrenzen normal, Töne rein. Lungen normal. Milzdämpfung gross, Organ eben palpabel. Leber eher gross. Leib weich, indolent. Keine Durchfälle. Appetit ordentlich. Spur Oedeme an der Tibia. Zeitweise Nasen- und Zahnfleischblutungen. Knochen nicht empfindlich. Sehr grosse Reizbarkeit. Retinalblutungen.

Blutbefund: Hgb. ca. 30, L. 1640. Mikr. Megaloblasten, vereinzelte Myeloblasten, Serum wird in Glasröhren mit Gummistöpsel wieder 48 Stunden aufbewahrt bis zur Untersuchung. η_s 1,64. **E. 6,42.** — 27. 5. 1913. Exitus.



Bei den beiden Serumresultaten ist zu berücksichtigen, dass beidemal das Serum erst 48 Stunden nach der Blutentnahme untersucht wurde. Nach den Ausführungen auf S. 106 ist daher eine Eindickung anzunehmen und man muss wohl die wirkliche Serumkonzentration etwas niedriger ansetzen.

4. B. N., männlich, 41 J. Pat. der med. Klinik. 1. 1. 1913. Plötzlich erkrankt mit Fieber, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen. Pat. hielt es für eine Influenza. Allmählich pelziges Gefühl am ganzen Körper. Gewichtsabnahme, blasses Aussehen, ohne die geringsten Schmerzen. Abends öfters geschwollene Füsse. Stuhl seither angehalten.

Befund am 23. 5. Sehr abgemagert. Haut und Schleimhäute äusserst blass und gelblich. Keine Drüsenschwellungen. Knöchelödeme. Zunge rein. Am Herzen überall leise, systolische Geräusche. Puls schlecht gespannt. Wassermann negativ. Urin: Spur Eiweiss. Temperatur subnormal.

Blutbefund: Blut wird in der med. Klinik entnommen, Pat. liegt dauernd im Bett. Hgb. 36, R. 1256000, L. 4600. Serum dunkelgoldgelb, η, 1,55. **E. 6,75.** Mikr. vollkommen typisches Bild. Massenhaft hyperchrome Megalozyten, starke Aniso-Poikilozytose. Sehr wenig Polychromasie. Einige kernhaltige, basophil punktierte R. Einige Megaloblasten mit pyknotischem Kern. Differenzierung: Neutr. $69^2/_3$, Eosin. $6^2/_3$, Lymph. $19^1/_3$. Uebergangsf. $4^1/_3$ pCt. Kerne der Neutrophilen stark polymorph.

5. G. H., männlich, 43 J. Pat. der med. Klinik. Stadium der Remission. Erkrankte im Herbst 1909 an heftigen Magenschmerzen, häufigem Erbrechen, Kopfschmerzen, Müdigkeit und allgemeinem Unbehagen. Appetitlosigkeit. Zeigte damals in der medizinischen Klinik das Bild einer perniziösen Anämie. Hgb. 40, R. 1750000, L. 2800. Normoblasten und Megaloblasten. Behandlung: Bettruhe und Arsen, wird als gebessert entlassen. War in der Zwischenzeit jedoch immer krank, bezog Invalidenrente. War immer müde, Unlust zur Arbeit, häufig galliges Erbrechen. Kommt im Mai 1913 wieder in die Klinik.

Befund am 23. 5.: Haut sehr blassgelb, etwas trocken. Keine Drüsenschwellungen. Leises systolisches Geräusch an der Herzspitze. Systolisches Geräusch über der Aorta. Leber überragt Rippenbogen um 2 Querfinger. Milz nicht vergrössert. Wassermann positiv.

Blutbefund: Hgb. 100, R. 4248000, L. 4600. Serum dunkelgoldgelb. η, 1,58. **E. 7,27.** Blut wurde entnommen in der medizinischen Klinik während dauernder Bettruhe des Pat. Mikr.: Zahlreiche Megalozyten, sehr wenig Mikrozyten, keine Poikilozytose. Selten Polychromasie. Differenzierung: Neutr. $63^1/_3$, Eosin $^2/_3$, Lymph. $29^2/_2$. Uebergangsf. 6, Mastz. $^1/_3$ pCt.

Am 2. 6. wird Pat. aus der Klinik entlassen und kommt vorher zu nochmaliger Blutentnahme in die Poliklinik.

Blutbefund: Hgb. 100, R. 3352000, η, 1,74. **E. 7,39.**

6. J. Z., männlich, 32 J. Pat. sehe schon seit 5—6 Jahren blass aus. Hat 1907/08 ohne jede Schwierigkeit Militärdienst gemacht. Seit 2 Monaten bemerkt er stark zunehmende Blässe, allgemeine Müdigkeit und Mattigkeit, Ohrensausen, einigemal galliges Erbrechen.

Befund am 10. 6. 1913. Blasses, strohgelbes Aussehen, Schleimhäute sehr blass. Keine Herzgeräusche. Lungen normal. Leber überragt den Rippenbogen um 6 Querfinger. Milz nicht vergrössert, nicht palpabel. Leichtes Oedem der Unterschenkel. Urin: Urobilinogen schwach positiv. Urobilin negativ. Temperatur 37,5.

Blutbefund: Hgb. 36, R. 1092000, L. 5800. Serum dunkel goldgelb. η, 1,62. **E. 7,38.** Mikr.: Zahlreiche Megalozyten. Aniso-Poikilozytose. Zellen sehr gut



gefärbt. Differenzierung: Neutr. $74^1/_3$, Eosin 1, Uebergangsf. 3, Lymph. $18^1/_3$, Normobl. $2^1/_3$, Megalobl. $^1/_3$, Myelobl. $^1/_3$, Myelozyt. $^1/_3$ pCt.

7. L. H., weiblich, 38 J. Pat. der med. Klinik. Schon längere Zeit blutarm. Angstgefühl, Druck auf der Brust, Herzklopfen. Muss viel schnaufen, besonders beim Treppensteigen. Geschwollene Füsse. Appetit nicht gut. Kein Erbrechen, nur Druck in der Magengegend. Stuhlgang verstopft, es sei oft Blut dabei. Früher immer gesund. Allmählich sei die Blutarmut gekommen.

Befund am 23. 4. 1913: Dürftiger Ernährungszustand. Haut und Schleimhäute sehr blass. Normale Herzgrenzen, über allen Ostien leises systolisches Geräusch. Hepar schneidet mit Rippenbogen ab, nicht palpabel. Milz perkutorisch etwas vergrössert, nicht palpabel.

Blutbefund am 12. 6. Hgb. 50, R. 1926000, F. J. 1,3, L. 1540, η 2,54, η_s 1,73. **E. 7,42.** Mikr.: sehr gut gefärbte R., zahlreiche Megalozyten. Häufig Polychromasie. Einige basophil punktierte R. Vereinzelt Mikrozyten. Sehr wenig Leukozyten. Auffallende Verminderung der Blutplättchen. 1 Normoblast und 1 Myelozyt auf 500 L.

Am 12. 6. ging der Pat. zur Blutentnahme von der medizinischen Klinik zur Poliklinik. Am nächsten Tage Blutentnahme in der Klinik, solange Pat. im Bett liegt, zur gleichen Zeit. Befund: η_s 1,7. **E. 7,22.**

Am 2. Tage bei Bettruhe der Pat. ist also der Eiweissgehalt etwas niedriger als am Tage vorher, an dem die Pat. ausser Bett war.

8. J. K., männlich, 53 J. Schon seit November immer müde, im Winter ab und zu Erbrechen. Die Müdigkeit steigerte sich immer mehr und im März 1913 trat sehr häufiges, galliges Erbrechen auf, sodass Pat. nicht mehr arbeiten konnte. Damals 3 Wochen Krankenhausbehandlung, sei 8mal eingespritzt worden.

Jetzige Beschwerden: Grosse Müdigkeit, kann gar nichts mehr arbeiten, fühlt sich sehr matt. Kann im allgemeinen gut essen, ausser Wurst und Fleisch. Gegenwärtig kein Erbrechen, keine Schmerzen. Stuhlgang o. B. Nie Blut im Stuhl.

Befund am 24. 6. 1913: Blasse, subikterische Hautfarbe. Schleimhäute sehr blass. Zunge rein. Herz um 1 cm nach links dilatiert. Keine Geräusche. Leber und Milz nicht vergrössert, nicht palpabel. Oedeme an beiden Unterschenkeln (Ulcus cruris). Urin: Alb. und Zucker negativ. Urobilin, Urobilinogen negativ.

Blutbefund: Hgb. 41, R. 1526000, L. 1155, η 2,45. Serum dunkelgelb, η_s 1,6. **E. 6,77.** Mikr.: Typisches Bild der perniziösen Anämie. Megalozytose, Poikilozytose. Polychromasie. Basophile Punktierung. Erythroblasten. Differenzierung: Neutr. 60,7, Eosin 1,3, Lymph. 34,7, Uebergangsf. 2,7, Reizungsformen 0,3, Mastzellen 0,3 pCt.

Von den 8 Fällen von perniziöser Anämie bieten besonderes Interesse Fall 1, 2 und 3, weil bei ihnen im Laufe längerer Zeit mehrere Untersuchungen gemacht wurden. Es lässt sich an ihnen sehen, dass mit einer Besserung des Allgemeinbefindens und des übrigen Blutbefundes eine Konzentrierung verbunden war (Fall 1) und umgekehrt mit Verschlechterung eine Herabsetzung der Konzentration. Bei Fall 2 mit dem niedersten Hgb.- und R.-Wert (22 und 676000) haben wir auch den niedersten Eiweisswert (6,01 pCt.), andererseits finden wir im Stadium der Remission bei Fall 1 und 5 normale Werte. Jedoch auch Fälle von noch nicht lange bestehender perniziöser Anämie können, wie Fall 6 und 7 zeigen, eine normale Konzentration haben, allerdings ganz nahe der unteren Grenze des normalen. Im allgemeinen also ist die Serumkonzentration bei perniziöser Anämie eine erniedrigte oder doch wenigstens



an der unteren Grenze des Normalen und ganz besonders in den Endstadien wie bei Fall 2 und 3 ist sie erheblich herabgesetzt.

III. Sekundäre Anämien.

1. F. G., männlich, 44 J. Ende Oktober 1912 zweimal sehr starke Darmblutungen aus unbekannter Ursache, die durch Gelatineinjektion, Kochsalzinfusionen, Opium und Eis nach 2 Tagen zum Stillstand kamen. Pat. war mehrere Wochen bettlägerig und hatte sich nach Monaten noch nicht erholt. Fühlt sich noch sehr müde und kann nicht arbeiten.

Befund am 17. 2. 13: Haut und Schleimhäute, besonders Konjunktiva sehr blass. Keine Herzgeräusche. Lungen normal. Im Rektum kein Tumor palpabel. Keine Hämorrhoiden.

Blutbefund: Hgb. 60, R. 4096000, L. 9200, O_2-Kap. 64, η 3,2, η_s 1,74. **E. 8,28.** Das gefärbte Blutpräparat zeigte das Bild einer sekundären Anämie.

2. K. T., weiblich, 45 J. Pat. hat schwere Myomblutungen gehabt und kommt stark anämisch.

Befund am 25. 11: Starke Blässe von Haut und Schleimhäuten. Hgb. 42. Mikroskopisch: R. vielfach blass, leicht deformiert, zahlreiche vital färbbare Zellen (Regenerationszeichen), mässige Leukozytose. Differenzierung: Neutr. 86, Lymph. $7^2/_3$, Uebergangsf. 5, Mastz. 1, Metamyelozyt. $^1/_3$ pCt.

Befund am 19. 2. 13. Immer noch sehr blass. Hgb. 40, η 2,8, R. 4652000, η_s 1,76. **E. 8,06.** Differenzierung: Neutr. 89,4, Lymph. 7, Uebergangsf. 3,6 pCt. Keine basophile Punktierung, keine Polychromasie. Zellen sind klein und blass. Neutrophile Leukozytose.

3. M. S., weiblich, 49 J. Kommt wegen Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit und Herzklopfen beim Treppensteigen. Oefters Fröstelgefühl. Hat alle 3 Wochen 8 Tage lang Menses, sehr stark, mit starkem Blutverlust.

Befund am 13. 3. 13: Extreme Blässe von Haut und Schleimhaut. Dilatation des Herzens nach links um zwei Querfinger. Systolisches Geräusch an Mitralis.

Blutbefund: Hgb. 40, R. 2908000, L. 5600, η_s 1,72. **E. 7,67.**

4. 'S. W., 30 J. Kommt wegen Kreuzschmerzen und Müdigkeit, Kopfweh. Appetit schlecht. 4 Partus, letzter vor $^1/_2$ Jahr, dabei ziemlicher Blutverlust.

Befund am 16. 12. 12: Starke Blässe von Haut und Schleimhäuten. Hgb. 45. Blutpräparat zeigt das typische Bild der sekundären Anämie, sonst kein Befund. Behandlung mit Pil. Blaudii, dreimal täglich zwei Pillen.

18. 3. 13. Pat. gibt noch die gleichen subjektiven Beschwerden an. Aussehen ist jedoch jetzt besser. Hgb. 65, R. 3488000, η_s 1,62. **E. 7,09.**

5. K. K., weiblich, 35 J. Vor 4 Wochen Geburt mit Placenta praevia, dabei sehr starker Blutverlust, im Anschluss daran putride Endometritis mit hohem Fieber.

Befund am 2. 5. 13: Hochgradige Blässe der Haut und besonders der Konjunktiven, erster Mitralton unrein. An den Beinen leichte Oedeme. Hgb. 30, η_s 1,81. **E. 7,35.** Behandlung mit Fowlerscher Lösung und Schonung.

21. 5. 13. Fühlt sich bedeutend besser. Blässe viel geringer, Haut nimmt schon wieder ordentliche Färbung an. Keine Oedeme mehr. Hgb. 62, η_s 1,67. **E. 7,42.**

3. 6. 13. Fühlt sich jetzt ganz gut. Arbeitet im Haushalt alles. Hgb. 66, η_s 1,70. **E. 7,33.**

19. 6. 13. Sehr gutes Allgemeinbefinden. Arbeitet ohne Beschwerden auf dem Felde. Hgb. 72, η_s 1,67. **E. 7,20.**

Während bei den primären Anämien, perniziöser Anämie und Chlorose meist eine zum Teil erhebliche Serumverdünnung vorhanden war,



zeigte es sich, dass bei sekundären Anämien nach Blutverlusten die Konzentration fast in jedem Fall vollkommen normal war, selbst in Fällen, wo der Hämoglobingehalt sehr erniedrigt war. Nur bei Fall 4 liegt der Eiweissgehalt etwas unter den normalen Werten. Vielleicht liegt der Grund dafür darin, dass bei ihnen kein toxisches Moment die Ursache der Anämie und des Eiweissverlustes ist. Denn nach Untersuchungen von Morawitz sind auch sehr starke Eiweissverluste schon in wenigen Tagen wieder ersetzt, wenigstens bei gesunden Versuchstieren.

IV. Hämolytische Anämie.

J. M., männlich, 11 J. Der Bube leide seit der 6. Lebenswoche an Gelbsucht, bald stärker, bald schwächer. Seit 5 Jahren etwa werde der Bauch auffallend dick, während er im übrigen eher magerer wurde. Sei immer viel müde. Oft Nasenbluten. Appetit wechselnd. Stuhl sehe grau aus, das Wasser braun.

Befund am 9. 5. 13: Ikterische Hautfarbe. Skleren gelb. Extreme Magerkeit. Zahlreiche kleine Drüsen submaxillar, supraklavikular, axillar und inguinal. Herzgrenzen normal. Systolisches Geräusch an Mitralis und Pulmonalis. Lungen normal. Abdomen sehr stark aufgetrieben. Leberdämpfung $1^1/_2$ cm unterhalb des Rippenbogens, nicht palpabel. Milz sehr vergrössert, reicht bis zum Nabel, wenig druckempfindlich. Urin: Urobilin positiv, Urobilinogen positiv, Bilirubin negativ.

Blutbefund am 30. 5. 13: Hgb. 63, R. 4064000, Lymph. 13600, η 3,13, Serum ausgesprochen ikterisch gefärbt, η_s 1,76. E. 7,74.

Die helle Zone im Refraktometer ist nicht wie sonst weiss, sondern gelb. Resistenzprüfung: Hämolyse tritt ein bei 0,62 proz. NaCl-Lösung (normal bei 0,45 proz. NaCl). Mikroskopisch: Enorme Anisozytose mit sehr viel Mikrozyten. Die grösseren Zellen Makrozyten (nicht Megalozyten!) oft stark polychromatisch. Bei Vitalfärbung sehr viel vital granulierte Erythrozyten als Zeichen der Regeneration. Differenzierung von 400 Zellen: Neutr. $63^3/_4$, Lymph. $27^3/_4$, Eosin. 2, Uebergangsf. $2^1/_2$, Mastz. 2, Normobl. 2 pCt. Während dieser Zählung fünf basophil punktierte Erythrozyten.

Eine Erniedrigung der Serumkonzentration ist also bei diesem Fall von hämolytischer Anämie nicht vorhanden. Der Eiweisswert von 7,74 pCt. ist ein durchaus normaler.

V. Myeloische Leukämie.

1. C. M., männlich, 37 J. Erkrankte vor 3 Jahren mit grosser Müdigkeit und Nachlassen der Kräfte. Der Leib nahm zu und wurde härter. Ab und zu Durchfälle. Konnte gar nichts mehr arbeiten. Februar 1911 4 Wochen Behandlung in der medizinischen Klinik, von wo er als gebessert entlassen wurde. Bald sei der Leib wieder voll geworden, und er sei allmählich sehr elend geworden. Hochgradige Kurzatmigkeit, quälender Husten. Ende Dezember 1912 wieder Aufnahme in die medizinische Klinik.

Befund am 30. 12. 12: Starke Abmagerung. Beine, Skrotum und Penis ödematös geschwollen. Knochen nirgends druckempfindlich. Herz und Lungen normal. Abdomen enorm aufgetrieben und bretthart. Milz enorm vergrössert, überschreitet die Mittellinie, reicht nach unten bis zum Darmbein, deutliche Inzisur fühlbar. Leber überragt Rippenbogen um mehr als Handbreite.

Blutbefund: Hgb. 40, R. 1665000, L. 71300. Mikroskopisch: Viele Normoblasten. Differenzierung: Neutr. 29, kl. Lymph. 5, gr. Lymph. 9, Eosin. 5, Mastz. 13, Myelozyt. 34, Myelobl. 4, Eos. Myelozyt. 1 pCt. Durch Behandlung mit Bettruhe, Arsen, Röntgenbestrahlung und Benzol wird Besserung erzielt.



Bei einer späteren Untersuchung in der medizinischen Poliklinik am 18. 2. 13 folgender Blutbefund: Hgb. 45, L. 62000, η, 1,81. **E. 8,0.** Differenzierung: Neutr. 34,82, Metamyelozyt. 14,2, neutr. Myelozyt. 16,64, Eos. Myelozyt. 1,27, Mastmyelozyt. 0,36, Mastz. 16,9, Uebergangsf. 0,9, Lymph. 0,56, Myelobl. 6,54, Normobl. 7,81 pCt.

2. M., männlich, 27 J. Seit 2 Jahren an schwerster myeloischer Leukämie mit riesigem Milztumor erkrankt. Ueber das Genauere des Falles siehe Nägeli: „Die Leukämie und Pseudoleukämie". 2. Aufl. Nothnagels Sammlung 1913. S. 118, 120, 122 u. 130.

Allgemeinbefinden recht gut. Fühlt sich nicht krank. Keine hämorrhagische Diathese. Urin und Stuhl stets in Ordnung. Keine Herzgeräusche. Keine Lymphdrüsen. Milz füllt fast das ganze linke Abdomen aus.

Blutbefund am 4. 3. 13 nach Heliotherapie: Hgb. 112, O_2-Kap. 115, η 5,3, R. 5428000, L. 94800, η, 1,71. **E. 8,11.** Mikroskopisch: Neutr. 53, Myelozyt. $24^1/_4$. Metamyelozyt. $17^1/_2$, Uebergangsf. $1^3/_4$, Mastz. $1^1/_2$, Lymph. $^3/_4$, Myelobl. $^1/_2$, Eosin. $^3/_4$ pCt.

Serumbefund am 5. 3. 13: η, 1,64. **E. 8,06.**

Blutbefund am 7. 4. 13 nach einer längeren Röntgen-Arsenkur (am 1. 4. zuletzt bestrahlt): Hgb. 103, R. 6200000, η 4,05, L. 7760, η, 1,65. **E. 7,78.** Differenzierung: Neutr. 82, Eosin. 1,3, Lymph. 4,7, Azurlymph. 1,0, Uebergangsf. 4,7, Mastz. 1,3, Myelozyt. 4,3, Myelobl. 0,7 pCt. Während dieser Zählung ein Normoblast und zwei polychromatische Erythrozyten.

3. M. E., weiblich, 14 J. War als Kind nie ernstlich krank. Vor $^1/_2$ Jahr Drüsen am Hals, die wieder weggingen. Seit $^1/_4$ Jahr Drüsen unter den Armen, früher oft Nachtschweisse, auch Schmerzen im Fuss, seit einigen Tagen Husten.

Befund am 20. 5. 13: Diffuse Bronchitis. In rechter Axilla drei zusammen gut nussgrosse Drüsen, Zervikaldrüsen sehr klein, sehr grosse Inguinaldrüsen, keine Kubital-, keine Nuchal-, keine Thorakaldrüsen. Milz: Grosser Tumor, 31 cm in der Diagonale. Urin: Urobilinogen deutlich positiv in Kälte.

Blutbefund: Hgb. 60, L. 254000, η, 1,67. **E. 7,35.** Differenzierung: Neutr. 38,3, Eosin. 7,3, Myelobl. 3,0, Myelozyt. 36,7, Metamyelozyt. 7,7, Mastz. 0,3, Uebergangsf. 1,0 pCt.

17. 6. 13. Allgemeinbefinden sei besser, kein Husten mehr, Milz weniger hart, jedoch noch dieselben Masse. Inguinaldrüsen beiderseits eher etwas kleiner. η, 1,7. **E. 7,22.**

4. H. G., männl., 60 J. War 25 Jahre lang in Südspanien und Algier. Früher einmal Typhus überstanden. 1890 5 Monate lang Malaria, ohne typische Fieberperioden. 1911 Milztumor, Albumen im Urin. Kleiner Tumor am Rippenbogen. Damals Röntgenbestrahlung und dabei gestörtes Wohlbefinden. Ischias: Kur in Wildbad. 2. Bestrahlungsserie im Spätjahr. Abmagerung. Frühjahr 1912 3. Bestrahlung. Sommer Wassermann negativ.

20. 1. 1913. (Prof. Nägeli.) Gesichtsfarbe rot, nicht auffällig. Varizen im Gesicht. Lippen und Ohren schön rot. Keine Zyanose der Finger. Grosser Milztumor, bis zum Nabel reichend. Urin und Stuhlgang normal. Zunge belegt. Herz normal. Inguinaldrüsen vergrössert, angeblich immer so gewesen. Urin: Urobilinogen negativ, Urobilin positiv.

Blutbefund: Hgb. 88. O_2-Kap. 80. R. 4156000. L. 10800. η 3,2. η, 1,7. Differenzierung: Neutr. $53^1/_3$. Eosin. $3^1/_3$. Uebergangsf. $3^2/_3$. Lymph. 3. Myelozyt. $15^1/_3$. Myelobl. 3. Reife Myelozyt. $9^1/_3$. Metamyelozyt. $3^1/_3$. Mastz. $5^1/_3$. Normobl. $^1/_3$ pCt. Januar bis Mitte März in Samaden Sonnenbestrahlung, Arsen.

29. 3. 13. Druckgefühl und Völle im Bauch. Appetit gut. Urin: Albumen, Urobilin schwach positiv. Urobilinogen stark positiv.

Blutbefund: Hgb. 93. η 4,15, R. 4900000. L. 52000, η, 1,81. **E. 7,78.**



Die Serumeiweisswerte bei den 4 Fällen von myeloischer Leukämie bewegen sich alle in den normalen Grenzen und selbst bei Fall 1, der mit einer erheblichen Hgb.-Armut verbunden ist, ist der Eiweissgehalt mit 8,0 pCt. ein vollkommen normaler.

VI. Lymphatische Leukämie.

1. J. S., männl., 54 J. Seit 3 Jahren Drüsenschwellungen, zuerst am Hals auftretend, bald grösser, bald kleiner werdend. Keine Schmerzen, keine Abmagerung. War früher nie krank. Seitherige Behandlung: Röntgenbestrahlung und Sol. Fowleri. Fühlt sich jetzt im allgemeinen ganz wohl, nur Völle und Spannung im Bauch.

Befund am 28. 2. 13. Faustgrosses Drüsenpaket an linker Halsseite, an rechter nur einige kleinere Drüsen. Grosse Inguinaldrüsenpakete. In Axilla beiderseits faustgrosse, weiche Pakete. Leber überragt etwas den Rippenbogen. Milz unter linkem Rippenbogen palpabel, nicht stark vergrössert. Urin: Urobilinogen in Kälte schwach positiv, in Wärme deutlich positiv.

Blutbefund: Hgb. 69. O_2-Kap. 73, R. 4040000, L. 58400, η 2,95. η_r 1,55. **E. 7,42.** Differenzierung: Lymph. 93,3. Neutr. 3,9. Eosin. 0,8 pCt.

25. 3. 13. Pat. befindet sich ganz wohl. Halsdrüsen sind viel kleiner auf die Röntgenbestrahlungen hin (vor 3 Wochen die letzte). Haut und Skleren stark ikterisch. Urin: Bilirubin negativ. Urobilinogen positiv.

Blutbefund: Hgb. 85. L. 48320. η 3,16. η_r 1,56. **E. 7,14.** Differenzierung: Lymph. 95. Neutr. $4^1/_2$, Eosin $^1/_2$ pCt.

18. 4. 13. Subjektives Wohlbefinden. Seit 10 Tagen Urinmenge sehr gering. Haut nicht mehr ikterisch. Sonstiger körperlicher Befund unverändert.

Blutbefund: Hgb. 81. R. 4020000. η 3,1. L. 21940. η_r 1,56. **E. 6,92.** Mikr.: Aniso- und Poikilozytose, 1 Myelozyt, 1 Riederform (pathologischer Lymphozyt mit gelapptem Kern). Differenzierung: Lymph. 89,2 (kleine 72,8, grosse 15,8, Azurlymph. 0,6). Neutr. 10,2, Eosin. 0,6 pCt.

2. G. F., männl., 66 J. Pat. erkrankte im Herbst 1909 mit Appetitlosigkeit, Schmerzen in linker Seite beim Liegen. Oktober 1909 Diagnose lymphatische Leukämie. Arsenbehandlung. 1912 Röntgenbestrahlung. Seit Oktober 1912 nicht mehr bestrahlt. Kommt nun wegen eines stark juckenden Ekzems am Bauch in die Hautklinik. Fühlt sich sehr krank, kann garnichts arbeiten und nicht auf die Seite liegen wegen der Geschwulst im Bauch.

Befund am 15. 3. 13. Abgemagerter Mann, blasses Aussehen. Unreiner erster Mitralton. Leber überragt Rippenbogen um 3 Querfinger mit scharfem, palpablem Rand. Milz stark vergrössert, hart, reicht median bis 7 cm von der Mittellinie entfernt, nach unten fast bis zum Lig. Pouparti, liegt der Darmbeinschaufel auf. Inguinaldrüsen beiderseits grosses Konvolut. Grosse Supraklavikular- und Axillardrüsen beiderseits. Kubitaldrüsen beiderseits fühlbar.

Blutbefund: Hgb. 95. R. 3798000. L. 70880. η_r 1,63. **E. 7,31.** Mikroskopisch: Viele Makrozyten, guter Hgb.-Gehalt. Oefters Polychromasie. Differenzierung: Lymph. 95,3. Neutr. 2,0. Eosin 2,0. Uebergangsf. 0.7 pCt.

Blutbefund am 20. 3.: Hgb. 95. B. 5186000. L. 206800. η 4,7. η_r 1,8. **E. 8,34.** Mikroskopisch sehr viele nacktkernige Zellen, ab und zu ein pathologischer Lymphozyt mit Kernlappung; bei langem Suchen nur 2 Lymphozyten mit Azurgranulis. Differenzierung: Lymph. $94^2/_3$, Neutr. $4^1/_3$, Eosin. $^1/_3$, Uebergangsf. $^2/_3$ pCt.

3. K. B., männl., 43 J. Pat. der med. Klinik. Vor stark einem Jahr seien Schwellungen am Hals, in der Achselhöhle und in der Schenkelbeuge aufgetreten. Anfangs keine Beschwerden. Im letzten Winter allmählich Müdigkeit, Mattigkeit und Kurzatmigkeit. Seit Frühjahr 1913 sind die Beschwerden so stark, dass er nicht mehr



arbeiten kann. Seit Sommer 1912 Schwellung der Beine und starke Anschwellung des Bauches. Wurde vor einem Jahr $^1/_2$ Jahr lang 2—3 mal wöchentlich mit Röntgenbestrahlung behandelt.

Befund am 26. 5. 13. Reduzierter Ernährungszustand. Starke Drüsenschwellung am Hals, besonders links in der Supraklavikulargrube, ferner in der Achselhöhle und Schenkelbeuge, einzelnen Drüsen gut gegeneinander abgrenzbar, nicht verbacken. Thorax fassförmig, unten ausgeweitet, starr, bewegt sich bei der Atmung gar nicht, rechts wenig ausgiebig. Ueber der ganzen linken Seite intensive Dämpfung. Atemgeräusch stark abgeschwächt. In den unteren Partien überhaupt nicht hörbar. Herzgrenzen infolge der intensiven Dämpfung links nicht abgrenzbar. Keine Herzgeräusche, Abdomen stark aufgetrieben, gespannt, in den abhängigen Teilen gedämpft. Leber überragt Rippenbogen um Handbreite. Bei der Palpation des Abdomens überragt Milz etwa 4 Querfinger den Rippenbogen, ist hart. Das ganze Abdomen ist weiter ausgefüllt von Tumoren, die als Mesenterialtumoren aufzufassen sind.

Blutbefund am 3.6.13. Hgb. 40. R. 2260000. L. 533000. Serum η, 1,7. **E. 6,4.** Exitus am 10. 6. Sektion: Typische Lymphadenosis leucaemica mit enormen abdominalen Lymphknotenschwellungen.

4. J. B., männl., 31 J. Bekam vor 8 Wochen über Nacht Schwellung seiner Halsdrüsen. Dazu mässige Influenza, weshalb er 8 Tage im Bett lag. Stand dann wieder auf, fühlte sich aber immer sehr unwohl und hatte Fieber. Während weiterer 14 tägiger Bettruhe gingen die Halsdrüsen etwas zurück. Vor 8 Tagen plötzlich starkes Fieber, starke Schweisse, Schmerzen im Bauch, Kopfschmerzen, allgemeine Müdigkeit. Die Drüsen am Hals seien wieder grösser geworden, nun auch auf der linken Seite.

Befund am 5. 5. 13. Wangen hektisch gerötet. Schleimhäute blass. Ganze rechte Halsseite von einem grossen, runden Lymphdrüsenpaket ausgefüllt. Die einzelnen Drüsen zu grossem Tumor verbacken. Supraklavikulardrüsen bohnengross. Inguinal- und Axillardrüsen nicht vergrössert. Herz und Lungen normal. Leber überragt Rippenbogen in der Sternallinie um 2 Querfinger. Milz perkutorisch etwas vergrössert, nicht palpabel.

Blutbefund: Hgb. 98. L. 1360. η, 2,04. **E. 8,28.** Differenzierung: Neutr. $65^1/_2$. Eosin. $^1/_2$, Uebergangsf. $8^1/_2$. Lymph. $25^1/_2$ pCt. (kl. 12, gr. 3, Azurlymph. $7^1/_2$, patholog. Lymph. $3^1/_2$ pCt.

Ebenso wie bei den myeloischen Leukämien haben auch unsere Fälle von lymphatischer Leukämie, abgesehen von Fall 3, normale Serumkonzentrationen. Fall 3 allerdings hatte eine ziemliche Reduktion des Eiweissgehalts, entsprechend der Hämoglobinarmut, der starken Abmagerung und bedeutenden Kachexie, die nach kurzer Zeit zum Tod geführt hat. Ausserdem lag der Patient dauernd im Bett, schwer krank und verhielt sich absolut ruhig. Auch hatte er einen Pleuraerguss und Aszites, die eine Verwässerung des Serums erklärlich machen.

VII. Polyglobulie und Polyzythämie.

1. A. W., weibl., 64 J. Pat. der med. Klinik. Pat. bekam vor 6 Wochen in linker Bauchseite plötzlich Stechen, besonders beim Atmen und Laufen. Bemerkte gleichzeitig, dass die linke Bauchseite voller als die rechte war. Keine weiteren Beschwerden. Keine Müdigkeit oder Schwäche. Schlaf und Appetit gut. Stuhlgang normal. Frühere Krankheiten: Vor 3 Jahren Appendizitis, vor 2 Jahren Leibweh in linker Seite und Schwindel mit Kopfschmerzen, bald wieder gebessert.

Befund am 14. 5. 13. Gesichtshaut abnorm rot, aber nicht zyanotisch. Schleim-



haut der Lippen und besonders Konjunktiven stark gerötet. Uebrige Haut von normaler Farbe, nur an den Händen fällt leichte Rotfärbung auf. Keine Drüsenschwellungen. Keine Oedeme. Keine Dyspnoe. Tonsillen nicht vergrössert. Leber vergrössert, überragt den Rippenbogen um 6—7 cm, hart, kaum druckempfindlich, Oberfläche eben, Rand fühlbar. Milz stark vergrössert, reicht fast bis zur Mittellinie und bis etwas unterhalb des Nabels, sehr hart, leicht druckempfindlich.

Blutbefund am 28. 4. 13. Hgb. 125. O_2-Kap. 123, R. 5 745 000, η 5,45, L. 9880. Resistenzprüfung: Hämolyse bei 0,44 proz. NaCl-Lösung. η_s 1,72. **E. 7,42.** Differenzierung: Neutr. 74,5. Eosin. 7,6, Lymph. 9,6. Uebergangsf. 2,4. Mastz. 3,1, kl. reife Myelozyt. 1,2, Metamyelozyt. 0,8, Normobl. 0,2. Gr. Myelozyt. 0,6 pCt. Mässige Polychromasie.

30. 5. Mit unverändertem Leber- und Milzbefund nach Hause entlassen.

17. 6. Leber und Milzbefund derselbe. Noch die gleiche Rötung des Gesichts. Blutbefund: Hgb. 114. R. 6328000. η 5,2. L. 4120. η_s 1,73. **E. 7,42.**

2. F., männl., 46 J. 1905 Hämoptoe, aber Lungen normal, häufig Kopfweh und Kopfschwindel, damals auch ganz plötzlich von einem Tag auf den andern rote Hände und rotes Gesicht. Milz und alle inneren Organe bei eingehenden Untersuchungen normal. 1909 plötzlich kolossales Bluterbrechen, Annahme eines Ulcus ventriculi.

Dezember 1909 Blutbefund in der Rekonvaleszenz: Hgb. 96, R. 4800000. Wassermann negativ.

1910. Zum erstenmal Milztumor entdeckt, 2 Fingerbreiten unterhalb des Rippenbogens. — 1911 unter heftigen Schmerzen in der rechten Glutäalgegend plötzlich auftretende, grosse Blutung aus der Art. glutaea. Jetzt grosse Milz, 4 Fingerbreiten unterhalb des Rippenbogens.

Vom 14. 8. bis 28. 12. Rote zwischen 8,2 und 10,12 Mill., L. zwischen 7000 und 9000, Hgb. zwischen 115 und 150 pCt. Vereinzelte Normoblasten.

Januar bis März 1913 R. zwischen 7,4 und 9 Mill.; Hgb. zwischen 112 und 122. April und Mai R. zwischen 9 und 9,5 Mill., Hgb. 137 bis 152, L. 10280 bis 15500, stets Erythroblasten, einige Myelozyten, Mastzellen 1 bis 1,2 pCt.

Jetzige Klagen (Mai 1913): Manchmal noch Kopfweh, nie heftig, nur selten Schwindel. Appetit, Schlaf und Allgemeinbefinden vortrefflich. Grosse, weiche Leber. Milz 18 cm in der Diagonale, geht fast bis zum Nabel, sehr hart, zeigt sehr deutliche Crenae. Blutdruck 115. Urin normal. Schwache Urobilinogen-Reaktion.

Blutbefund am 17. 5. 13. Hgb. 172, O Kap. 176, R. 11000000, L. 6720, η 9,4. Serummenge sehr gering, η_s 1,72, **E. 7,59.**

Mikr.: Sehr viel Polychromasie, keine basophile Punktierung, oft kleinste Jolly-Körper. Differenzierung (1000 Zellen): Neutr. 76,5, Lymph. 13, Uebgf. 5,5, Eosin. 0,8, Mastz. 0,8, Myelozyten 1,5, Normoblasten 1,5, Myeloblasten 0,2, Knochenmarksriesenzellen 0,2 pCt.

3. A. P., männl., 21 J. Von Geburt an Blaufärbung der Lippen, Wangen und Hände, nie grössere Atembeschwerden, mitunter Herzklopfen. Kann jedoch gut seiner Arbeit als Buchdrucker nachgehen. Beim Gehen nicht die geringste Dyspnoe, kann gut bergauf gehen.

Befund am 13. 1. 13. Wangen und Schleimhäute, besonders Lippen, dann Brusthaut und Finger stark blau gefärbt, jedoch keine Trommelschlägerfinger. Gross gewachsen, schlank. Kein Herzbuckel, keine Zyanose der unteren Extremitäten, aber Varizen. Herz dilatiert um 1 Querfinger nach links, um 2 Querfinger nach rechts. Bandförmige Dämpfung parasternal links. Sehr resistenter, hebender Spitzenstoss etwas ausserhalb der Lin. mam. im 5. JCR. Diffuser Stoss des rechten Ventrikels. Auskultatorisch: alle Herztöne hörbar, beide Basaltöne sehr stark akzentuiert, kein Geräusch an der Herzbasis und nur leises, meso-systolisches Geräusch an der Mitralis, das zeitweise sogar nicht hörbar ist. Kein Schwirren. Keine Leberschwellung.



Blutdruck 115. Urin o. B. Radiogramm: Herz nach rechts und links erweitert, kugelig, sehr starke Erweiterung des linken Vorhofs. Starke Schattenbildung links neben Sternum über dem Herzen.

Blutbefund am 24. 2. 13. Hgb. 145, O_2 Kap. 146, R. 7336000, η 5,8, L. 5400. Serum scheidet sich nur sehr wenig ab. η_{s} 1,75, **E. 8,15.**

Dieser Fall wurde als kongenitales Vitium cordis (entweder offener Ductus Botalli oder reitende Aorta) mit Mischungszyanose und Polyglobulie aufgefasst.

4. St., männl., 60 J. September 1912 leichter apoplektiformer Insult, nachher 8 Tage sehr heftiges Kopfweh. Januar 1913 kolossaler Druck auf der Brust mit anhaltenden Schmerzen, entsprechend einer atypischen Angina pectoris. Frühjahr 1913 einmal Anfall von Tachykardie ohne Dyspnoe. In dieser Zeit immer von Zeit zu Zeit heftige Kopfschmerzen. Abnorm erregbar. Gealtert, abgemagert, zittrig. Herzgrenzen normal. Etwas laute Basaltöne, besonders Brachialis geschlängelt und hart. Fusspuls nicht deutlich fühlbar. Kopf gerötet. Puls ruhig, regelmässig. Morgenurin dunkel, spez. Gewicht 1020, kein Eiweiss oder Zucker. Blutdruck 145. Lebt seit 2 Monaten streng vegetarisch und hat seit Herbst 1912 überhaupt nur geringe Mengen Fleisch genossen.

Blutbefund am 5. 4. 13. R. 6068000, Hgb. 135, L. nicht vermehrt, η 5,8, η_{s} 1,63, **E. 7,55.** Mikr.: Erythrozyten bieten nichts Abnormes. Differenzierung: Neutr. 71,7, Eosin. 0,3, Lymph. 20,0, Uebgf. 8,0 pCt.

5. M. H., weibl., 31 J., (Pat. der med. Klinik). Kommt wegen der Frage einer Entfettungskur. Vor 1 Jahr Venenentzündung mit Fieber und starken Schmerzen. Seitdem geschwollene Füsse, besonders am Abend, muss immer schwer schnaufen, starkes Herzklopfen beim Treppensteigen, Appetit und Schlaf gut. Keine Magenbeschwerden. Periode seit August 1912 nicht mehr, war auch vorher schon immer unregelmässig, pausierte mit 20 Jahren 2 Jahre lang. Früher nie ernstlich krank.

Befund am 17. 6. 13. Riesiges Fettpolster, schlaffe Muskulatur. Starke Braunfärbung der Gesichtshaut und der Hände. Virile Züge, plumper Gesichtsausdruck, Barthaare, dicke Nase. Milz und Leber nicht vergrössert. Uterus nur kastaniengross.

Blutbefund: R. 7180000, Hgb. 114, L. 10300, η 6,0, η_{s} 1,64, **E. 7,48.** Mikr.: R. vollkommen normal, eher etwas klein. Nie Polychromasie, nie basophile Punktierung, keine Mikro- oder Megalozytose, 1 Plasmazelle. Differenzierung: Neutr. 77,4, Lymph. 15,8, Uebgf. 6,2, Eosin. 0,2, Plasmaz. 0,2, Myelozyt. 0,2 pCt.

Sowohl bei den 2 Fällen von echter Polyzythämie als bei den 3 Fällen von Polyglobulie war die Serumkonzentration wie bei normalen Erwachsenen. Eine abnorme Verdünnung des Serums, wie sie von Weintraud, Senator und Rubinstein berichtet wird, war in keinem von unseren Fällen zu beobachten. Andererseits ist aber auch bei keinem Fall eine Erhöhung der Konzentration zu verzeichnen, wie sie von Bence berichtet wird.

VIII. Maligne Tumoren.

1. Carc. ventr., L. S., weibl., 44 J. Klagt über Müdigkeit, Schmerzen im Bauch und Stechen in der Seite, Appetitlosigkeit, Abmagerung, Erbrechen.

Befund am 12. 2. 13. Extreme Abmagerung. Leichenartige Blässe der Haut. Im Epigastrium ein kindskopfgrosser Tumor palpabel, respiratorisch wenig verschieblich. Darunter mehrere hühnereigrosse sehr leicht bewegliche, harte Tumoren. Leber nicht vergrössert. Blutbefund:. Hgb. 42, R. 3348000, L. 6900, η 2.8; η_{s} 1,73, **E. 7,09.**



2. Ulkuskarzinom des Magens? M. G., weibl., 54 J. Klagt über Druck auf dem Magen. Nicht saures Aufstossen. Viel Blähungen. In letzter Zeit stark abgemagert. Früher viel Erbrechen, gegenwärtig nur selten.

Befund am 14. 2. 13. Extreme Abmagerung. Blasse Hautfarbe. Atrophische, völlig fettarme Haut. Unter linkem Rippenbogen deutliche Dämpfung und Resistenz, respiratorisch unverschieblich. Magenuntersuchung: Frei HCl 6, Gesamtazidität 34. Keine Milchsäure, keine langen Bazillen. Blutbefund: Hgb. 98, R. 5800000, L. 8800, η 3,95, $\eta_{\prime}$ 1,55, **E. 7,09.**

Bei der Operation in der chirurgischen Klinik findet sich der Magen schlauchförmig erweitert. Am Pylorus eine Narbe mit einigen Adhäsionen. Erhebliche Stenose. In der Umgebung der Narbe einige weitere Wandverdickungen unklaren Charakters. Mit Rücksicht auf diese (möglicherweise beginnende Ca.-Entwicklung) wird das Pylorussegment reseziert. Wundheilung völlig normal. 18 Tage nach der Operation wird Pat. als geheilt entlassen. Einen histologischen Untersuchungsbefund konnten wir leider nicht erhalten.

Wenn sich also dieser Fall bei der Operation vielleicht nicht als Ca., sondern als Narbenstenose herausstellte, so lag doch eine so hochgradige Ernährungsstörung vor, dass die Frau extrem abmagerte und das Bild einer Ca.-Kachexie bot. Entsprechend der Abmagerung war auch eine, wenngleich nur geringe Herabsetzung des Eiweissgehalts im Blutserum zu finden.

3. Hypernephrom der l. Niere. V. M., männl., 55 J. Seit 15 Jahren klinisch konstatierte Geschwulst, unter dem l. Rippenbogen hervorkommend, allmählich wachsend. Fühlte sich dabei nicht besonders krank. Erst seit 2 Monaten starke Abmagerung, Appetitlosigkeit, Kraftlosigkeit, Schmerzen im Steissbein.

Befund am 2. 4. 1913. Extreme Abmagerung. Sehr gealtert. Hautfarbe schmutzig graugelb. Skleren weiss. Herz und Lungen normal. Leber 2 Querfinger unter Rippenbogen. L. Abdomen durch eine grosse, bis unter den Nabel und über die Medianlinie nach rechts reichende Geschwulst ausgefüllt. Glatte Oberfläche, keine Crenae. Wird als Milztumor aufgefasst.

Bei der Sektion am 9. 6. erweist er sich als Hypernephrom. Urin: Urobilin positiv, Urobilinogen in Kälte stark positiv. Blutbefund: Hgb. 77, R. 3730000. L. 22520.

Blutbefund am 28. 4.: Hgb. 60, R. 3432000, L. 23480, η 3,15, $\eta_{\prime}$ 1,71. **E. 6,44.** Differenzierung: Neutr. 91,6, Lymph. 4,2. Uebergangsf. 2,6. Mastz. 0,4, Myeloblasten 0,2 pCt.

4. Carc. ventr. M. H., weiblich, 62 J. Hatte schon immer schlechten Magen. Vor 10 Wochen zweimal erhebliche Magenblutung. Ist nach jedem Essen stark aufgetrieben. Appetit sehr schlecht. Wenig Erbrechen. Schmerzen im Kreuz. Starke Abmagerung, von 81 kg auf 50 kg.

Befund am 21. 5. 1913. Extreme Abmagerung. Welke, blasse Haut. Am linken Rippenbogen sehr derber, knotiger Tumor palpabel, auf Druck schmerzhaft; auch unter rechtem Rippenbogen geringe Druckempfindlichkeit. Magenausheberung wird wegen Verdacht auf Aneurysma unterlassen. Angeratene Operation wird abgelehnt.

Blutbefund: Hgb. 83, $\eta_{\prime}$ 1,84. **E. 7,67.**

19. 6. Kann gar nichts mehr essen. Viel Uebelsein. Starke Kopfschmerzen, manchmal Erbrechen von Speisen mit viel Schleim. Beschwerden viel stärker. Befund: Extreme Abmagerung. Wachsartige Blässe der Haut. Tumor in der Magengegend sehr deutlich palpabel, respiratorisch verschieblich. Leber druckempfindlich. Hgb. 70, $\eta_{\prime}$ 1,77. **E. 7,0.**



5. Carc. ventr. D. G., 48 J. Pat. war früher nie krank. Seit Februar 1913 Magenbeschwerden. Gefühl von Vollsein, saures Aufstossen, seit 4 Wochen starke Abmagerung und vereinzeltes Erbrechen, nie Blut dabei. Stuhl angehalten.

Befund am 30. 4. 13: Blassgelbes, sehr schlechtes Aussehen. Schleimhäute sehr blass. Keine Herzgeräusche. Unter dem rechten Rippenbogen leicht höckeriger Tumor palpabel, druckempfindlich, respiratorisch verschieblich. Unterschenkel: leichte Oedeme. Urin o. B.

Blutbefund: Hgb. 33, η, 2,1. **E. 7,67.**

Obwohl von den beschriebenen Fällen von malignen Tumoren mehrere eine starke Hämoglobinverminderung haben und die Patienten eine schwere Abmagerung zeigten, so findet sich trotzdem keine erhebliche Konzentrationsverminderung mit Ausnahme von Fall 3, der auch weitaus die stärkste Kachexie hatte und bald nach der angeführten Blutuntersuchung letal endigte. Fall 4 und 5 haben eine ganz normale Konzentration, jedoch sieht man bei Fall 4, dass mit der Abnahme des Kräftezustands und des Hämoglobingehalts auch eine deutliche Verdünnung des Blutserums einhergeht. Jedenfalls aber kann man aus dem Grad der Hämoglobinverminderung nicht ohne weiteres auf eine entsprechende Eiweissreduktion schliessen, wie Fall 1 und 5 zeigen.

IX. Lymphogranulomatosis.

1. E. E., weiblich, 21 J. Erkrankte mit Jucken, zuerst an den Beinen, dann am ganzen Körper, bekam vor 2 Monaten Drüsenschwellungen an der linken Halsseite und rechten Achselhöhle. Kommt wegen des Juckens in die Hautklinik.

Befund am 18. 2. 1913. Eigenartige Braunfärbung der Brust- und Bauchhaut, zahlreiche Kratzeffekte am ganzen Körper. An der linken Halsseite über faustgrosses Drüsenpaket. Haut darüber gut verschieblich, vollkommen frei. In der rechten Axilla enormes Drüsenpaket, ebenso in der linken. Massive Dämpfung über der linken Lunge, übergehend in Herzdämpfung, rechts heller Schall. Auskultatorisch links vorne hauchendes Trachealatmen, hinten Bronchialatmen. Milz gross, 2 Querfinger den Rippenrand überragend und stark median tretend. Leber mässig vergrössert. Röntgenbild: ganze linke Seite im Bezirk der Dämpfung ist verdunkelt. Inguinaldrüsen nicht vergrössert. Urin: Diazo-Reaktion stark positiv.

Blutbefund: Hgb. 70, L. 41200, η, 1,82. **E. 7,52.** Differenzierung: Neutr. $92^1/_4$, Lymph. 3, Uebergangsf. $1^3/_4$, Eosin. $^1/_2$, Myeloblasten $^1/_2$, Myelozyt. 2 pCt.

2. Fr. R., weiblich, 43 J. Hatte Oktober 1904 enorme Inguinallymphome rechts, immer grösser werdend. Temperatur normal. Schlaflosigkeit, Abmagerung.

Operation am 8. 10. 1904. Histologische Untersuchung: Kleine Rundzellen in feinem, retikulärem Gewebe, keine Spur von normaler Drüsenstruktur. Mai 1905. Pflaumengrosse Lymphdrüsen als Rezidiv in der rechten Leiste, nicht verwachsen, leicht gelappt, verschieblich.

15. 6. 1905. Zweite Operation: Entfernung einer wallnussgrossen und mehrerer kleinerer Lymphdrüsen. Histologische Untersuchung: Lymphatische Hyperplasie. teilweise Verlust des normalen Aufbaus, kein Anhalt für Sarkom. Möglich sind leukämische oder pseudoleukämische Lymphdrüsen.

30. 6. R. 5000000. L. 6920. $^1/_5$ davon Lymphozyten, vereinzelte Eosinophile, sonst Neutrophile.

1907 und 1908. Rezidive mit Arsen und Röntgenstrahlen behandelt.

3. 3. 1913. Unendlich viele, zweifellos hysterische Beschwerden. Wieder Lymphdrüsen in der Leiste und davon ins Kreuz und in die Beine ausstrahlende Schmerzen.

Enormer Juckreiz. (Damit begann das Leiden vor 12—13 Jahren.) Zeitweise sehr starke Nachtschweisse. Temperatur öfters erhöht, bis 38,0. Appetit und Schlaf schlecht. Gewichtsabnahme um 4 kg in der letzten Zeit. Inguinale Lymphdrüsen rechts, eine links, eine über der Klavikula. Grosses, derbes, unverschiebliches Konvolut im rechten Becken, den Iliakaldrüsen entsprechend. Urin: sehr starke Diazoreaktion.

Blutbefund am 3. 3.: Hgb. 105. R. nicht bestimmt, aber im Blutpräparat vollkommen normal. L. 7200, ausserordentlich starke Eosinophilie, η, 1,75. **E. 8,01.**

3. Lympho-Granulomatosis. A. S., weiblich, 7 J. Seit $^1/_2$ Jahr seien am Hals Drüsenschwellungen aufgetreten, die immer grösser wurden. Eltern und Geschwister gesund. Sonst anamnestisch nichts bekannt.

Befund am 4. 5. 1913: An der rechten Halsseite ein stark kindskopfgrosser Drüsentumor, auf der Unterlage unverschieblich. Haut darüber unverändert und abhebbar. Eine bohnengrosse Submental-, mehrere kleine Submaxillar- und eine Mentaldrüse. In der linken Axilla einige kleine Drüsen. Keine Inguinaldrüsen. Cor. o. B. Pulm. o. B. Leber nicht vergrössert. Milz nicht vergrössert, nicht palpabel. Im Probeexzionsschnittpräparat die für Lympho-Granulomatosis typischen Sternbergschen Riesenzellen. Temp. 38,5. Urin: Diazo stark +.

Blutbefund: R. 4448000, Hgb. 70, η 3,9, L. 6880, η, 1,75. **E. 7,22.** Neutr. 71, Lymphoz. $13^2/_3$, Uebergangsf. 13, Eosin. $2^1/_3$ pCt.

Die 3 Fälle von Lymphogranulomatosis haben also mit 7,52, 8,01 und 7,22 pCt. Eiweiss normale Werte. Bei Fall 3 allerdings steht die Konzentration eben an der unteren Grenze des normalen.

Wenn man die Ergebnisse der Serumuntersuchungen in pathologischen Fällen und besonders bei Blutkrankheiten zusammenfasst, so sieht man, dass eine pathologische Erhöhung der Serumkonzentration in keinem der untersuchten Fälle vorhanden ist. Eine Erniedrigung dagegen zeigte sich öfters und zwar waren die höchsten Grade der Verdünnung bei Chlorose und perniziöser Anämie, während sie bei malignen Tumoren nicht so hochgradig waren. Wenn auch über diese Frage noch an der Hand von zahlreicheren Fällen weitere Untersuchungen gemacht werden müssen, so scheint es doch nach den vorliegenden Resultaten schon sicher zu sein, dass die von Grawitz bezüglich der Serumkonzentration bei Chlorose und perniziöser Anämie vertretene Meinung nicht richtig ist und dass vor allem eine Differentialdiagnose nach der Serumkonzentration zwischen Chlorose und perniziöser Anämie einerseits und malignen Neubildungen andererseits durchaus nicht angeht.

Zum Schluss sei es mir noch gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Naegeli, auf dessen Rat ich die Arbeit übernommen habe, für die liebenswürdige Anleitung und Unterstützung, sowie für die Ueberlassung von poliklinischen und privaten Patienten meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

VI.

Ursachen der Orthopnoe.

(II. Die kardiale Orthopnoe.)

Von

Ludwig Hofbauer (Wien).

Die bei kardialen Affektionen oftmals in Erscheinung tretende Bevorzugung aufrechter Körperhaltung, insbesondere nachtsüber, scheint auf den ersten Blick nicht leicht durch die im ersten Teile gegebenen Ausführungen[1]) erklärt werden zu können. Bei näherem Zusehen zeigt sich indes, dass die dortselbst erörterten pathogenetischen Erkenntnisse berufen sind, wesentlich das Verständnis für das Zustandekommen dieser Zwangslage bei Herzkranken zu erleichtern.

Während man nämlich früher den Einfluss der Atmungsorgane auf den Kreislauf weitaus unterschätzte, hat man späterhin doch wenigstens einen gewissen Einfluss der Atembewegung als zirkulationsfördernden Momentes darzutun versucht. Die Atembewegung bringt nicht nur Luft in die Lunge, sondern fördert auch die Blut- und Lymphbewegung ganz wesentlich. „Die Lunge atmet nicht nur Luft, sondern auch Blut." Durch die inspiratorische Druckerniedrigung im Brustkasten wird ja nicht bloss luftförmiger, sondern auch flüssiger Inhalt in den Brustkasten aspiriert. Damit jedoch ist der Einfluss der Atembewegung auf den Kreislauf keineswegs genügend erörtert.

Ein weitaus wichtigerer Faktor wird durch die im ersten Teile[1]) erörterte „vitale Retraktionskraft der Lunge" abgegeben. Dieselbe bewirkt unter normalen Verhältnissen nicht bloss die Luftaustreibung (als mächtigster Anteil der dieselbe besorgenden elastischen Kräfte), sondern ist auch als ein überaus wichtiger auxiliärer Motor des Blutkreislaufs anzusehen. Der kleine Kreislauf wird durch diese Kraft fast mehr besorgt als durch den rechten Ventrikel.

Vor vielen Jahren bereits konnte ich[2]) dartun, dass auf diese Unterstützung des kleinen Kreislaufs durch die vitale Retraktionskraft der Lunge zurückzuführen ist die Differenz der Wanddicke des rechten Herzventrikels gegenüber der des linken.

1) Diese Zeitschr. Bd. 61.
2) Hofbauer, Wiener klin. Wochenschr. 1907.



Damit beantwortet sich die von Diesterweg vor vielen Jahrzehnten schon aufgestellte Frage über die Ursachen dieser Differenzen in der Muskelstärke der beiden Herzkammern, trotzdem sie annähernd gleichviel Arbeit zu leisten haben. Damals schon konnte ich dartun, dass diese Differenz eben dadurch zu erklären sei, dass infolge des durch die vitale Retraktionskraft ausgelösten im Brustkasten herrschenden negativen Druckes die Strömungsmöglichkeit im kleinen Kreislauf mit Hilfe weitaus geringerer Kraftmittel möglich sei.

Seither konnte ich[1]) in Versuchen, welche ich mit dem verewigten Assistenten der ersten medizinischen Klinik, Dr. Falk, anstellte, ad oculos demonstrieren, welch gewaltigen Einfluss der negative Thoraxdruck auf die Vorwärtsbewegung des Blutes im kleinen Kreislauf besitzt. Diesen Beweis erbrachten wir durch den folgenden von uns angestellten Modellversuch:

Lässt man Flüssigkeit unter stetig gleichbleibendem Druck durch ein geschlängeltes dünnwandiges Kautschukrohr fliessen, so hängt die Menge des in der Minute dieses Rohr passierenden Flüssigkeitsquantums ganz gewaltig davon ab, welcher Druck auf der Aussenfläche dieses Kautschukschlauches lastet. Wird in dem Gefässe, welches dieser Schlauch durchläuft, der Atmosphärendruck auch nur um ein Geringes erhöht, so sinkt die Menge der Flüssigkeit ganz bedeutend. Ebenso resultiert eine ganz beträchtliche Mehrleistung, wenn man in dem Gefässe negativen Druck, wenn auch nur von unbedeutender Grösse, hervorruft.

Jede geringe Steigerung der Lungenausspannung veranlasst eine wesentliche Verbesserung der Zirkulationsverhältnisse im kleinen Kreislauf dadurch, dass im Gefolge derselben eine Steigerung der vitalen Retraktionskraft der Lunge, mithin eine Steigerung des negativen Drucks im Brustraum resultiert.

Im Tierversuche lässt sich die Abhängigkeit der Blutzirkulation von der Grösse des negativen Drucks, welcher im Thoraxraum herrscht, in Form einer Erschwerung bei Herabsetzung des letzteren erweisen.

Die Versuche von Gerhardt ergaben eine Zunahme des Jugularvenendrucks bei Anlegung eines einseitigen Hydrothorax schon dann, wenn der negative Pleuradruck von — 8 auf — 6 mm Hg gesunken war. Beim Menschen ist der Einfluss einer Herabsetzung des negativen Thoraxdrucks auf die Zirkulation anatomisch durch die Beobachtungen Carlströms[2]) zweifelsohne sichergestellt worden. Besonders verdient die Beobachtung dieses Autors erwähnt zu werden, welcher eine Herzhypertrophie schon 2 Monate nach Anlegung eines künstlichen Pneumothorax in einem Falle überaus ausgeprägt nachweisen konnte,

1) Hofbauer, Zur Frage des künstlichen Pneumothorax. Zeitschr. f. physikal. u. diät. Therapie. 1913. Bd. 17.

2) Carlström, Brauers Beitr. Bd. 22.



bei welchem anlässlich der Einblasung des Stickstoffs stetig darauf geachtet wurde, das Gas unter Beibehaltung des negativen Drucks in den Thorax einlaufen zu lassen.

Jede noch so geringe Herabsetzung des negativen Thoraxdrucks bedeutet eben schon eine Erschwerung des rechten Kreislaufs. Dieser Einfluss der vitalen Retraktionskraft der Lunge wird deshalb gewöhnlich unterschätzt, weil man die Wirkungen derselben unter normalen Verhältnissen nicht klar genug in Erscheinung treten sieht.

Die Lunge befindet sich erst dann, wenn sie auf ihren fötalen Zustand zurückkehrt, im Gleichgewichtszustande. So lange sie aber durch die Atembewegung stetig mit Luft gefüllt erhalten wird, kann sie auf ihren Gleichgewichtszustand nicht zurückkehren.

Sowie die Atemtätigkeit einer Lunge aber auch nur für kurze Zeit ausgeschaltet wird, kehrt sie auf ihren Gleichgewichtszustand zurück, wenn ihr die Möglichkeit dafür dadurch gegeben wird, dass in dem Brustraum ein den Platz ausfüllendes Medium eintritt. Wie die Versuche von Gerhardt[1]) zeigen, wird die Lunge des Versuchstieres innerhalb 48 Stunden luftleer auch dann, wenn auf beiden Seiten (Trachea und Pleura) gleicher Druck herrscht. Ebenso wird die Lunge in gleich kurzer Zeit dann luftleer, wenn man die zu den betreffenden Lungenteilen hinführenden Bronchi verstopft.

Erst unter den vorerwähnten pathologisch-physiologischen Versuchsbedingungen kommt ihre Bedeutung für die Erhaltung des rechten Kreislaufs zur Geltung. Letzterer wird eben nicht allein durch die Triebkraft des rechten Herzens besorgt, sondern ganz wesentlich gefördert durch die in den Lungen aufgestapelte elastische Kraft, die „vitale Retraktionskraft der Lunge".

Diese Auxiliärkraft des rechten Herzens wird deshalb während des ganzen extrauterinen Lebens nicht aufgebraucht, weil sie durch jeden Atemzug erneuert wird. Nach Erfüllung der respiratorischen Funktion wird die Kraft, welche die Inspirationsmuskeln durch Weitung des Brustkastens aufbringen, in eine zirkulatorische verwandelt. In der Lunge wird, wie in einem Akkumulator (in Form elastischer Ueberdehnung des Organs), die Hilfskraft für den Kreislauf im rechten Herzen aufgestapelt. Ueberdies wirkt dieselbe als hauptsächliche Exspirationskraft und fördert den Rückfluss des Blutes im grossen Kreislauf.

Diese für den normalen Kreislauf schon in Betracht kommende Hilfskraft wird nun bei Insuffizienz des Kreislaufs nach Möglichkeit in Anspruch genommen.

Wie im ersten Teile gezeigt werden konnte, bedeutet die aufrechte Körperhaltung eine wesentliche Steigerung der Grösse dieser Auxiliär-

1) Gerhardt, diese Zeitschr. Bd. 55.



kraft des Herzens. Das Zwerchfell wird bei Rückenlage durch die auf seine Unterfläche fallenden Eingeweide in den Brustkasten hineingedrängt, die Ueberdehnung der Lunge kann infolgedessen etwas sich mindern, die Auxiliärkraft des Kreislaufs wrd herabgesetzt. Im Sitzen hingegen fallen die Baucheingeweide nach vorn gegen die weiche Bauchwand und wölben sie vor, auf der Unterfläche des Zwerchfells lastet kein positiver, sondern sogar, wie die Messungen im Magen ergaben (s. I. Teil, S. 21), negativer Druck. Das Zwerchfell rückt infolgedessen kaudal nach abwärts. Die Lunge wird mehr ausgedehnt, die Auxiliärkraft des Herzens ad maximum vergrössert.

Die Grundlagen der bisherigen Erörterungen, welche ich seit 7 Jahren in der Literatur niedergelegt[1]), bespricht Plesch[2]) in einer jüngst erschienenen Arbeit. Ohne diese Arbeiten zu zitieren, reproduziert er ihre Ergebnisse als Novum und reklamiert die Erkenntnis der Bedeutsamkeit der elastischen Kräfte der Lunge für die Statik der Brustorgane und für die Erhaltung des Kreislaufes für sich z. B.:

. . . Dass wir in der intrathorakalen Druckdifferenz einen wesentlichen Hilfsfaktor für die Zirkulation besitzen" (S. 169).

. . . Dass hier zum ersten Male versucht wurde, diese wichtige physiologische und pathologische Frage systematisch zu erforschen." (S. 175.)

Die Schwierigkeiten eines Quellenstudiums kommen hierbei auch nicht in Betracht. Zumindest musste Minkowskis[3]) treffliche „Pathologie der Atmung" herangezogen werden, in welchem Werke es heisst:

„. . . glaubt Hofbauer, dass die Hilfskraft, welche die Tätigkeit der Respirationsorgane für die Blutbewegung darstellt, bis jetzt viel zu wenig gewürdigt sei. Er geht zunächst von seinen Beobachtungen am Röntgenschirm aus, die während der tiefen Einatmung ein sehr beträchtliches Anschwellen des Herzschattens erkennen lassen . . ."

Die Quelle der elastischen Kraft der Lungen als Auxiliärkraft des Kreislaufes hatte ich eben auch schon vor vielen Jahren genau präzisiert:

„Die Berücksichtigung dieser . . . Faktoren gibt . . . Aufschluss darüber, welcher Art die Wirkungsweise der Respiration auf die Beförderung der Zirkulation sei[4]). Es kommen hauptsächlich zwei Faktoren in Betracht: 1. ein mechanischer, welcher im Sinne der Hasseschen Auseinandersetzungen dadurch wirkt, . . . als zweiter Faktor kommt der in der Brusthöhle infolge der Wirksamkeit der Respirationsorgane herrschende negative Druck in Betracht."

Im selben Aufsatz habe ich schon die Bedeutsamkeit des negativen Druckes und seiner Aenderungen durch das Zustandekommen der kardialen Orthopnoe erwiesen:

---

1) Hofbauer, Zentralbl. f. inn. Medizin. 1905, 1906. (Pneumothorax, Pleuritis). Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. 61. Wiener med. Wochenschr. 1906. (Organverlagerungen.) Holzknechts Mitteilungen. 1907. Jena. 2. Heft und die obigen Arbeiten.

2) Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 1913. XIII.

3) Minkowski, in Krehl-Marchands Handbuch. II.

4) Wiener klin. Wochenschr. 1907. (Herzmuskelkraft und Kreislauf.)



„Wie eben gezeigt, steigt mit der Lageveränderung des Zwerchfelles, welche das Aufsetzen bedingt, die Grösse der Zugkraft in den Lungen, die Grösse der Saugkraft, welche die elastischen in der Lunge wohnenden Kräfte ausüben. Es wird dadurch die Supplementärkraft, welche der Herzkraft so sehr zugute kommt, gesteigert. Es kann daher der Blutkreislauf trotz Schädigung des Herzens leichter im Gange erhalten bleiben."

Diese von mir seit Jahren mechanisch erklärte Aenderung der Mittellage bei Lagewechsel sieht Plesch als Folge eines „Reflexes" an:

„Sobald durch das Liegen der hydrostatische Druck in den Venen wegfällt, wird zur Beförderung des Venenblutes eine geringere thorakale Druckdifferenz genügen und die Mittellage wird kleiner . . .

. . . Wir können aber in den geschilderten Aenderungen einen weiteren Beweis dafür erblicken, dass in der Tat die Mittellage in erster und hauptsächlichster Linie dem Kreislauf dient und sich nach den Anforderungen, die vom Organismus an den Kreislauf gestellt werden, reflektorisch einstellt" (S. 213).

Wäre diese Vermutung richtig, so müsste man bei Inkompensation den Wegfall dieser Verkleinerung erwarten. Dadurch bliebe dem Patienten das Aufschrecken aus dem Schlaf und die unliebsame Zwangslage der Orthopnoe oft erspart.

Damit allein jedoch ist die durch die aufrechte Körperhaltung gegebene Verbesserung des Kreislaufs keineswegs erschöpft. Durch dieselbe wird sowohl der rechte Kreislauf wesentlich erleichtert, als auch der linke. Nicht bloss eine gesteigerte Ansaugung des venösen Blutes durch die erhöhte vitale Retraktionskraft der Lunge, sondern überdies eine Förderung des rückläufigen Blutlaufs in der ganzen unteren Körperhälfte (also eben dort, wo am ersten die Zeichen der Kreislaufsinsuffizienz in Form von Oedemen sich finden) sind die Folgen der aufrechten Körperhaltung.

Diese günstige Beeinflussung ist ebenfalls eine rein mechanische und sei im folgenden kurz skizziert:

Bei Rückenlage fallen die Baucheingeweide gegen die Wirbelsäule und die hintere Zwerchfellshälfte. Letzteres wird daher maximal nach oben gedrängt. Das Foramen quadrilaterum, durch welches die aufsteigende Hohlvene das Blut dem Herzen zuführt, wird von den hinteren Zwerchfellschenkeln resp. deren sehnigen Ausläufern umkreist und de norma verengt. Bei Hochtreibung des Zwerchfells wird diese Klemmvorrichtung nach Möglichkeit paralysiert, so dass das von der gesamten unteren Körperhälfte rückströmende Blut hier einen geringeren Widerstand findet und leichter abströmen kann. Aus diesem Grunde lässt sich plethysmographisch[1]) ein Kleinerwerden des Fussvolumens bei Zwerchfellhochtreibung nachweisen.

Der Widerstand, welchen das dem Herzen zuströmende Blut der unteren Körperhälfte an der Stelle des Foramen quadrilaterum sonst findet,

1) Eppinger und Hofbauer, diese Zeitschr. Bd. 72.



wird mithin bei Rückenlage auf ein Minimum herabgesetzt. Doch können die Kräfte, welche das Blut aus dem Bauchraum in den Brustraum schaffen sollen, bei dieser Körperhaltung sich so gut wie gar nicht betätigen.

Durch die Rückenlage fallen alle Eingeweide des Bauches, soweit sie beweglich sind, gegen die Wirbelsäule hin. Infolgedessen entwickelt sich der Höchstwert positiven Druckes bei solcher Körperhaltung entsprechend den hinteren unteren Bauchpartien. Das Maximum positiven Druckes im Bauch findet sich infolgedessen in der Gegend der Vena cava ascendens. Das Blut, welches doch nur von der Stelle höheren Druckes nach der des niedrigen fliessen kann, findet mithin eben dort, wohin es strömen soll, das Maximum des Widerstandes für die Blutbewegung. Das Blut kann trotz maximaler Erweiterung des viereckigen Loches dasselbe nicht passieren, weil eben dort viel höherer positiver Druck herrscht als in den peripheren Teilen. Schon aus diesem Grunde kann weder das Blut aus den unteren Extremitäten, noch auch das der Baucheingeweide bei Rückenlage dem Herzen zuströmen.

Ueberdies wird bei Rückenlage die Tätigkeit der Bauchdeckenmuskulatur, dieses natürlichen Motors für die rückläufige Blutbewegung in der unteren Körperhälfte, nahezu vollständig eliminiert. Die Baucheingeweide entfernen sich doch bei dieser Körperlage, der Schwere folgend, maximal von den Bauchdecken und fallen gegen die Wirbelsäule. Die Bauchdecken sind infolgedessen so gut wie gar nicht vorgewölbt, sondern liegen schlaff zwischen unterem Brustkastenrand und vorderer Beckenwand ausgebreitet. Wenn sie sich selbst exspiratorisch kontrahieren, können sie keinerlei Bewegungs- oder Druckeffekt auslösen. Ueberdies resultiert hierbei Verschlechterung der Zwerchfelldynamik. Dasselbe wird in seiner zirkulatorischen Funktion (Wenkebach[1]) durch die Bauchorgane mechanisch behindert.

Wenn hingegen aufrechte Körperhaltung eingenommen wird, so fallen die Baucheingeweide nach vorne gegen die weiche Bauchwand.

Durch diesen Bewegungsvorgang wird zunächst der bis dahin auf der Vena cava ascendens lastende positive Druck eliminiert und das Hindernis für die Blutbewegung aus dem Wege geräumt. Ausserdem wird die vordere Bauchwand durch die auf dieselbe fallenden Baucheingeweide vorgewölbt. Bei exspiratorischer Kontraktion der Bauchmuskulatur kann sich unter solchen Umständen das Maximum des Druck- und Bewegungseffektes in Szene setzen, welchen die Aktion der Bauchmuskulatur hervorruft. Die Baucheingeweide und die Vena cava ascendens werden durch die langsam von unten nach oben fortschreitende Kontraktion der Bauchmuskulatur entgegen den Wirkungen der Schwerkraft ausgepresst. Das Blut

1) Wenkebach, Volkmanns klin. Vortr. N. F. Nr. 465—466.



all dieser Gebilde wird bei einer solchen Muskelaktion dem Herzen langsam und gleichmässig zugeschoben und dieser Effekt noch dadurch ad maximum gesteigert, dass hierbei das Zwerchfell hochgedrängt, das Foramen quadrilaterum maximal erweitert wird.

Werden dann bei der darauf folgenden Inspiration die Bauchdecken weich, fallen dementsprechend die Baucheingeweide mit denselben nach ab- und vorwärts, so kann nunmehr das durch die Exspirationsleistung der Bauchdecken hochgedrängte Zwerchfell einen maximalen zirkulatorischen Effekt erzielen.

Hierbei sei noch kurz erwähnt, dass bei dieser Lage auch die elastischen Kräfte der Bauchwand nach Möglichkeit im Sinne der vorerwähnten Zirkulationsverbesserung ausgenützt werden. Sie werden inspiratorisch durch das Niedertreten des Zwerchfells bzw. die dadurch veranlasste Vortreibung der Bauchdecken maximal gespannt und werden die dadurch wachgerufenen elastischen Kräfte ähnlich den vorher skizzierten Muskelkräften die Exspiration und den rückläufigen Blutlauf fördern helfen.

Diese Mithilfe elastischer Kräfte ist insbesondere für die Erklärung der **nokturnen** Orthopnoe von Bedeutung. (Vgl. I. Teil.) Der Blutlauf der ganzen unteren Körperhälfte wird mithin in aufrechter Körperhaltung ganz besonders beim Sitzen, wo die Bauchdecken weich werden, sodass die darauf lagernden Baucheingeweide das Maximum der Vorwölbung, mithin die Möglichkeit maximaler Betätigung der Bauchwandmuskulatur erzielen, bestens unterstützt. Das Optimum an Kreislaufsbedingungen sowohl im rechten wie im kleinen Kreislauf wird auf diese Weise erzielt.

Die aufrechte Körperhaltung bedingt eine Verbesserung der Zirkulation auf folgende Weise:

1. wird hierbei infolge Tiefertretens des Zwerchfells die Lunge stärker ausgespannt, ihre elastische Spannung vermehrt, diese so wichtige Auxiliärkraft des Herzens vergrössert;
2. werden die muskulären und elastischen Kräfte der Bauchwand ad maximum zur Förderung des rückläufigen Blutlaufes aus der ganzen unteren Körperhälfte herangezogen.

Durch diese Erkenntnis rein mechanischer Einwirkung wird die kardiale Orthopnoe leicht verständlich.



VII.

Ueber den Einfluss der Gemütsbewegungen und geistiger Ueberanstrengung auf das Herz, insbesondere auf die Entstehung der Arteriosklerose.[1])

Von

Dr. **J. Pawiński** (Warschau).

Wollen wir die Rolle, welche Gemütsbewegungen in der Pathogenese der Arteriosklerose spielen, richtig beurteilen, so ist dazu eine genaue Kenntnis der Einwirkung der Gemütsbewegungen auf das Herz selbst eine notwendige Vorbedingung. Die Blutgefässe und das Herz sind miteinander so eng verbunden auf nervösem und mechanischem Wege, dass alle Momente, welche das Gefässsystem beeinflussen, auch das Herz nicht unbeeinflusst lassen können. Uebrigens besitzt ja das Herz eigene Ernährungsgefässe, die Kranzarterien, deren Veränderungen in der Pathologie des Herzmuskels eine wichtige Rolle spielen.

Seit den frühesten Zeiten und insbesondere seit dem Fortschreiten der Kultur betrachtete der Mensch das Herz als den Sitz seiner Gefühle und ethischer Regungen, als ein seinem Willen nicht unterworfenes Organ.

Dieser Begriff findet seinen Ausdruck in fast allen Sprachen in solchen Redensarten, wie: das Herz bricht vor Schmerz, platzt, hüpft vor Freude, pocht und vielen anderen, welche wir bei lyrischen Poeten, wie Horatius, Petrarka, Musset, Heine und Slowacki antreffen.

Tierversuche und Beobachtungen von Chirurgen (Harvey, Richerand), welche bei Verwundungen des Herzens und seiner Häute bei Leuten keine Reaktion in der Form einer Schmerzempfindung oder eines anderen unangenehmen Gefühls beobachtet hatten, führten zu dem Schlusse, dass das Herz unempfindlich ist, dass es nicht Sitz von Schmerzen, Gefühlen sein kann, dass also die oben angeführten Redensarten auf das Gebiet der Phantasie, Suggestion übergreifen. Diese Ansicht hat in den letzten Jahren eine gewisse Stütze in der sog. myogenen Theorie von Engelmann gefunden, nach welcher die Rhythmik des Herzens auf einem Automatismus der Muskelfasern beruhen und die

1) Entnommen einer grösseren, noch nicht veröffentlichten Arbeit: „Ueber die Aetiologie der Sklerose".



nervösen Ganglien nur eine untergeordnete Rolle spielen sollen. Auf diese Weise würde die ganze Herzinnervation seine dominierende Rolle verloren haben, und jedes feinere Empfinden auf diesem Gebiete müsste als Phantasieprodukt betrachtet werden.

Ist denn das Herz empfindlich?

Auf gewöhnliche Reize, wie Betasten, Kneifen, Schnitte usw. ist es gleich der Leber, Nieren, Magen und Darm unempfindlich im Gegensatz zur Haut, den Muskeln und der ganzen äusseren Körperdecke, welche auf obige Reize reagieren. In pathologischen Zuständen sowohl funktioneller (vor allem bei Arhythmien), wie organischer Natur, namentlich bei entzündlichen Zuständen der Häute des Herzens und seines Parenchyms, reagiert das Herz — und der Mensch empfindet entweder Schmerz oder ein unangenehmes, nicht immer genau zu beurteilendes Gefühl. Dieses hat ihren Sitz im Herzen selbst oder in seiner Umgebung, zuweilen in ziemlich grosser Entfernung von diesem in der Haut, auf ihrer Oberfläche oder etwas tiefer im Unterhautgewebe oder in den Muskeln.

Als bestes Beispiel für das Gesagte kann die Angina pectoris dienen. Im Anfalle klagen die Kranken oft wenig über Schmerzen in der Gegend des Herzens oder der Aorta als über Schmerzen im linken Arm, Ellenbogen oder Fingern, im Schulterblatte, im Hals, der Sakralgegend usw.

Diese Lokalisation der Schmerzempfindung nicht im erkrankten Organ selbst, sondern in einer gewissen Entfernung von demselben war Klinikern längst bekannt. Englische Autoren (Ross, Mackenzie, Head) nennen diese Erscheinung: viscero-sensory reflex und erklären sie auf folgende Weise: ein abnormer Reiz, der in irgendwelchem inneren Organ entsteht, wird auf dem Wege der sensiblen Nervenfasern auf jenen Teil des Rückenmarks übertragen, aus welchem diese Fasern stammen. Der durch diesen Reiz ausgelöste Reizzustand breitet sich auf die angrenzenden Zentren und Ganglienzellen des Rückenmarks aus und wird durch das Gehirn als Schmerz, oder eine andere unangenehme Empfindung wahrgenommen. Das auf diese Weise aufgetauchte Gefühl wird von den Kranken nicht in jenem Körperteile lokalisiert, wo es entstanden war, sondern eher in der peripheren Ausbreitung der sensiblen Nervenfasern der Haut und der Muskulatur, welche durch das entsprechende Rückenmarksegment passieren. Manchmal breitet sich der Reizzustand auch auf die motorischen Rückenmarkszellen aus, und dann kann eine Kontraktion des entsprechenden Muskels zustande kommen: viscero-motory reflex; diese Kontraktion lässt sich am besten bei Erkrankungen der Bauchhöhle beobachten, wenn sich die Bauchdecken durch tonische Kontraktion der Muskelfasern anspannen.

Mackenzie betrachtet die beschriebenen Reflexe als eine Schutzvorrichtung des Organismus.

Was Gemütsbewegungen anlangt, so entstehen diese zweifellos

primär im Gehirn, und werden erst von dort auf dem Wege der Nerven auf das Herz übertragen.

Die alte sog. organische Theorie, welche durch viele Jahrhunderte die herrschende war und nach der die inneren Organe, wie die Leber, Milz, Lungen und namentlich das Herz als Ursprungsort der Gefühle zu betrachten sind, hat ihre Anhänger schon längst verloren. Dagegen hat seit Gall und Ch. Bell die sogenannte intellektualistische oder Gehirntheorie das Uebergewicht gewonnen, nach welcher das Bewusstsein des Gefühllebens nur dank dem Gehirne existiere, in welchem sich sowohl die in inneren Organen entstandenen wie auch die durch äussere Reize ausgelösten Gefühle abspiegeln. Und kein Organ des vegetativen Lebens, z. B. das Herz, kann als Sitz der Gefühle in dem Sinne betrachtet werden, dass jenes Organ das empfindende sei. (Ribot, „Psychologie der Gefühle".) Warum wird aber das Herz, welches kein Bewusstsein besitzt, als das Hauptzentrum — als das Organ der Gemütsbewegungen und Leidenschaften betrachtet? Die Physiologie gibt uns auf diese Frage klare Antwort: wir beziehen unsere psychischen Zustände in der Regel auf jenes Organ, durch welches diese zu unserem Bewusstsein gelangen.

Alle angenehmen Gefühle, sagt Cyon, einer der besten Kenner der Frage von der Innervation des Herzens, reizen die die Herztätigkeit beschleunigenden Nerven (Nn. accelerantes), wobei die Frequenz der Herzschläge zunimmt und ihre Kraft abnimmt. Das Herz entleert sich dann leicht, was ein Gefühl der Genugtuung hervorruft: „leichtes Herz".

Traurige, deprimierende Einwirkungen bewirken vor allem eine Reizung der hemmenden Herznerven (Nn. vagi): Die Diastolen werden länger, die Herzschläge seltener. Als Folge der grösseren Füllung des Herzens wird die Entleerung der Kammer schwieriger, das Herz muss sich mehr anstrengen, um das Blut in die Aorta zu entleeren, woraus ein unangenehmes Gefühl entsteht; daher der Ausdruck: „es ist mir schwer am Herzen", „es ist mir enge ums Herz", „ein Stein liegt mir am Herzen".

Die erwähnten Aenderungen des Herzrhythmus, der Stärke der Herzkontraktionen und der Blutfüllung der Herzhöhlen, die durch zentrale psychische Reize verursacht werden, gelangen zum Bewusstsein auf dem Wege des N. depressor. Dies ist der wichtigste sensible Nerv des Herzens, welcher die Leitung der sensiblen Reize und namentlich der Gemütsbewegungen zwischen dem Herzen und Gehirn vermittelt. Aus diesem Grunde könnte man ihn, dem Beispiele seines Entdeckers Cyon folgend, Emotionsnerv oder Liebesnerv benennen. Er setzt sich aus zwei Wurzeln zusammen; eine tritt aus dem Stamme des Vagus selbst und die andere aus seiner Abzweigung, dem N. laryngeus superior hervor.

Ausserdem reguliert der N. depressor den Blutdruck und aus



diesem Grunde spielt er eine wichtige Rolle nicht bloss in der Pathogenese der Gemütsbewegungen, sondern auch in der Pathogenese der Arteriosklerose. Seine Reizung verursacht Gefässerweiterung und demzufolge Blutdrucksenkung durch reflektorische Wirkung auf das im Gehirn gelegene vasomotorische Zentrum.

Die Erweiterung erstreckt sich vorwiegend auf die Gefässe der Bauchhöhle, während sich die Hautgefässe zusammenziehen.

Die aus dem Herzen stammenden Reize können im Gehirne ihre Reizwirkung auf die nervösen Zentren des Herzens, der Atmung ausüben, und diese Reizwirkung wird wiederum durch zentrifugale Nerven (Nn. vagi, accelerantes) auf das Herz übertragen. — Ausserdem darf nicht unerwähnt bleiben, dass Gemütsbewegungen grossen Einfluss auf die vasomotorischen Zentren, auf den sympathischen Nerv und folglich auf die Gefässe ausüben.

Nach James und namentlich Lange ist das Wesen der Gemütsbewegungen hauptsächlich in einer Reizung der vasomotorischen Zentren gelegen.

Dieser Reizung zufolge entstehen grosse Schwankungen des Blutdrucks durch Reizung und Hemmung der vasomotorischen Nerven. Die Schwankungen des Blutdrucks üben durch Vermehrung oder Verminderung der Widerstände für die Blutzirkulation ihren Einfluss auf die Herzarbeit, was wiederum durch Vermittlung des N. depressor zum Bewusstsein gelangt. Es entsteht auf diese Weise ein wahrer Circulus vitiosus, welcher auf einer Einwirkung des Gehirns auf das Herz und des Herzens auf das Gehirn beruht. Man kann überhaupt sagen, dass das Herz das empfindlichste Organ des ganzen vegetativen Systems und das Gehirn das empfindlichste aller Organe des animalen Lebens darstellen.

Das menschliche Gehirn muss nach einer zutreffenden Aussage Ribots zur Aeusserung seiner Gefühle des Herzens Dienste benützen.

Wenn wir das über die gegenseitigen Beziehungen des Herzens und Gehirns gesagte in Erwägung ziehen, wird uns die Unruhe und Angst, welchen Kranke mit überempfindlichem Nervensystem und insbesondere Frauen unter dem Einflusse von Gemütsbewegungen ausgesetzt sind, leicht verständlich. Wir werden auch den mächtigen und salutären Einfluss begreifen können, welchen in solchen Fällen der Arzt ausüben kann, nicht so sehr durch Verordnung pharmazeutischer Präparate, sondern vielmehr durch die suggestive, beruhigende Einwirkung auf die Patienten.

Ang. Mosso hat sehr interessante Versuche über die Einwirkung der Gemütsbewegungen auf das Herz an Hunden, namentlich an einem Jagdhunde ausgeführt. Bei Anwendung eines Kymographen hat er sich an entsprechenden Kurven überzeugen können, wie gross die Schwankungen der Frequenz und Kraft der Herzschläge unter der Einwirkung gewisser



Reize, wie z. B. die Ansicht eines Jagdgewehrs, das Laden, das Zielen usw. waren.

Unabhängig von Aenderungen der Innervation des Herzens und der Gefässe treten unter dem Einflusse von Gemütsbewegungen, namentlich bald im Beginn, Aenderungen in der Respiration (frequentes oder verlangsamtes, zuweilen unregelmässiges Atmen, entweder oberflächlich oder vertieft, insbesondere unangenehme Suspiria), in der Absonderung der Tränen- und Schweissdrüsen, aber auch der Drüsen mit sogen. innerer Sekretion ein (Dumas und Malloisel). Dieser Einwirkung ist auch die glatte Darmmuskulatur ausgesetzt.

In der motorischen Sphäre, namentlich in den Muskeln des Gesichts, der unteren Extremitäten lässt sich ebenfalls ein gewisser Exzitationszustand bemerken, welcher später einer Schwäche, Schwerfälligkeit der Bewegungen Platz macht. Es schliesst sich daran ein Gefühl des Zusammenschnürens im Halse, welches von einem Erstickungsgefühl, Kältegefühl in den Füssen, Uebelkeit oder Neigung zu Ohnmachten begleitet wird.

Nach diesem gewissermassen akuten Stadium, während dem der ganze Organismus wie ein Baum unter der Einwirkung eines heftigen Gewitters hin- und hergeschüttelt wird und in dem er zuweilen sogar zugrunde geht, tritt eine Periode relativer Ruhe zutage, gewissermassen eine Rückkehr des erschütterten Gleichgewichts.

Die erste Periode nennen die Franzosen (Ballet) l'émotion choc, die zweite „l'émotion lente". Babinski unterscheidet nur l'émotion und „l'état affectif". Er definiert die Gemütsbewegung als eine plötzliche Aenderung des emotiven Zustandes unter dem Einflusse eines gewissen Reizes, welcher auf eine kurze Zeit das physiologische und psychische Gleichgewicht erschüttert.

Die Gemütsbewegungen kann man im allgemeinen in angenehme und unangenehme (Lust- und Unlustgefühle) einteilen. Die ersten wirken sogar, wenn sie einen gewissen Grad nicht überschreiten, günstig auf die Zirkulation und ganze Innervation. Hierher gehören z. B. Eindrücke einer schönen Reise, der Musik, im allgemeinen sog. ästhetische, erotische.

Die anderen, die deprimierend wirken, sind Folgen von Sorgen, Kummer und üben auf das Zirkulations- und Nervensystem eine sehr schädliche Wirkung aus. Diese interessieren mich eben an dieser Stelle. Nach Feré kann man sie asthenische nennen. Ich würde dieser Gruppe nach meinen Beobachtungen zuzählen: 1. schwere Krankheit oder den Tod einer teueren Person. 2. Liebesenttäuschungen und andere Störungen auf erotischem Gebiete. 3. Emotionen auf sozialer, politischer Grundlage namentlich bei uns, bei unserer exzeptioneller nationaler Lage. 4. Plötzliche pekuniäre Verluste: Verlust des ganzen Vermögens. Zu den Folgen, welche obige moralische Faktoren auf dem Gebiete der



Blutzirkulation nach sich ziehen, gehören zuweilen sehr hartnäckige Herzpalpitationen, Anfälle von Arhythmie, Tachykardie und Intermissionen (Extrasystolen), Verlangsamung des Rhythmus (Bradykardie), Dyschronismus im Pulse der Extremitäten und manchmal Herzschwäche, welche sich bis zum Lungenödem und Kollaps steigern kann.

Bei Männern treten manchmal, nachdem die akute Periode des emotiven Zustands schon vorübergegangen ist, sehr lästige und hartnäckige Symptome zerebraler Neurasthenie, namentlich Schlaflosigkeit und verschiedene Angstzustände (Phobien) hervor.

Selbstverständlich wird sich die Einwirkung moralischer Faktoren noch viel stärker bei Personen, die mit organischen Herzleiden behaftet sind, äussern.

Sie ist zwar nicht immer so grell, so plastisch, wie bei überempfindlichen Kranken, nichtsdestoweniger kommen auch bei Herzkranken tragische Szenen vor.

Fälle plötzlichen Todes sind sogar bei dieser Kategorie häufiger.

Bevor wir zur Erwägung der Rolle, welche Gemütsbewegungen in der Entstehung der Arteriosklerose spielen, übergehen werden, will ich bemerken, dass ich in der Beurteilung der Gemütsbewegung als ätiologischen Faktors sehr vorsichtig war. Denn man darf nicht vergessen, dass Kranke oft kritiklos die Ursache vieler Leiden in Kränkungen sehen, ebenso wie es mit der Erkältung vorkommt.

Unter 3156 Fällen von Arteriosklerose bei Männern (auf 25000 Fälle von Erkrankungen des Zirkulationsapparates im allgemeinen), bei welchen ätiologische Momente nachweisbar waren, waren Gemütsbewegungen in 273 oder in 8,6 pCt. von Bedeutung. Unter diesen Fällen fallen auf Gemütsbewegungen allein 102 oder 3,2 pCt., in den übrigen 171 Fällen oder 5,4 pCt. spielten auch andere Faktoren eine Rolle. Daraus wird ersichtlich, dass Einflüsse moralischer Natur in der Entstehung der Arteriosklerose eine wichtige Rolle spielen, aber nicht so sehr allein für sich wie in Verbindung mit anderen Schädlichkeiten.

Wenn man nur die Sklerose der Koronararterien (resp. Angina pectoris) berücksichtigt, so finden wir unter 1074 Fällen 144 solche, bei welchen Gemütsbewegungen als ätiologischer Faktor betrachtet werden konnten, das heisst 13,4 pCt., also um 5 pCt. mehr wie bei der Sklerose im allgemeinen. Unter den Ursachen der Sklerose nehmen die Gemütsbewegungen die vierte Stelle ein. Die erste gehört dem Nikotin, die zweite der Fettleibigkeit, die dritte dem Alkohol. Hier, wie bei obigen Berechnungen, fallen auf Gemütsbewegungen allein weniger — nämlich 50 Fälle d. h. 4,6 pCt., auf Fälle mit komplizierter Aetiologie 94 d. h. 8,7 pCt. — also zweimal mehr als auf Fälle mit einfacher Aetiologie.

Für die Sklerose in anderen Gefässgebieten des Organismus haben wir folgende Zahlen ermittelt:

Unter 2081 Fällen bei Männern waren Gemütsbewegungen überhaupt 129 Mal, d. h. in 6,1 pCt. verzeichnet; Gemütsbewegungen allein in 52 Fällen, d. h. 2,4 pCt., in den übrigen 77, d. h. 3,7 pCt., waren neben diesem Faktor noch andere Ursachen wirksam.

Die Zusammenstellung obiger Zahlen liefert uns den Beweis, wie wichtig die Rolle der Gemütsbewegungen in der Aetiologie der Koronarsklerose ist. Der Prozentsatz ist 7 Mal grösser, wie für die Sklerose anderer Gefässe. Als selbständiger Faktor machen sie 4,6 pCt. aus, d. h. zweimal mehr, wie bei der Sklerose anderer Gefässterritorien.

Sehen wir jetzt einmal nach, wie die Frage der Gemütsbewegungen bei Frauen bestellt ist. Unter 224 Fällen von Koronarsklerose waren Gemütsbewegungen in 32, d. h. 14,2 pCt., nachweisbar. Als selbständiger Faktor waren sie in 25 Fällen, d. h. in 11,1 pCt., zu betrachten, als mitwirkender in 7, d. h. in 3,1 pCt. — Daraus folgt, dass Gemütsbewegungen in der Aetiologie der Angina pectoris beim weiblichen Geschlecht eine noch wichtigere Rolle spielen als bei Männern, namentlich als selbständiger Faktor. Sie nehmen hier unter den Ursachen der Koronarsklerose die zweite Stelle ein (die erste gehört der Fettleibigkeit). Bei der Sklerose anderer Gefässe spielen Gemütsbewegungen eine mehr untergeordnete Rolle als bei der Angina pectoris. Unter 943 Fällen waren Gemütsbewegungen in 76, d. h. in 8 pCt. verzeichnet; als selbständiger Faktor in 39, d. h. in 4,1 pCt., als mitwirkender in 37, d. h. 3,9 pCt. — Jedenfalls spielen auch auf diesem Gebiete der Sklerose — im Vergleich zu den Männern — die Momente moralischer Natur bei Weibern eine wichtigere Rolle (1° Fettleibigkeit, 2° Klimakterium, 3° Gemütsbewegungen).

Als wichtigstes ätiologisches Moment, welches sich mit der Wirkung der Gemütsbewegungen vereinigt und ihre Einwirkung auf die Koronararterien steigert, ist bei Männern die geistige Ueberanstrengung zu betrachten. Unter 50 Fällen von Gemütsbewegung finden wir in 28 Fällen geistige Ueberanstrengung, 16 Nikotinmissbrauch, 12 Fettleibigkeit, in 5 geistige Ueberanstrengung und Nikotin, in 7 Alkohol und Nikotin, in 6 Alkohol und in 5 Diabetes verzeichnet.

In der Aetiologie der Sklerose anderer Gefässgebiete spielt geistige Ueberanstrengung eine geringere Rolle als bei der Koronarsklerose. Unter 52 Fällen von Gemütsbewegung finden wir in 15 geistige Ueberanstrengung, in 12 Nikotin, in 8 Syphilis, in 6 Alkohol, in 4 Alkohol, Nikotin und Syphilis.

Und was besagt uns die Statistik der Frauen?

Bei der Koronarsklerose ist Fettleibigkeit jener Faktor, welcher die Wirkung der Gemütsbewegungen steigert, er kommt aber selten vor, denn nur 4 Mal unter 25 Fällen; die nächstfolgende Stelle nimmt die geistige Ueberanstrengung ein — 2 Mal, Nikotinmissbrauch 2 Mal.



Bei der Sklerose anderer Gefässe gehört die Fettleibigkeit ebenfalls zu den wichtigen, die Wirkung der Gemütsbewegungen steigernden ätiologischen Momenten. Unter 39 Fällen von Gemütsbewegungen finden wir gleichzeitig verzeichnet: Fettleibigkeit 11 Mal, Klimakterium 8, geistige Ueberanstrengung 3.

Der Reihe nach müssen wir jetzt die Frage aufstellen, wie die Entstehung der Arteriosklerose unter dem Einflusse von Gemütsbewegungen zu erklären wäre. Das Wesen der Arteriosklerose ist bekanntlich in Veränderungen der Gefässwände, namentlich der Media gelegen, deren endgültiges Resultat eine Abnahme ihrer Elastizität und Kontraktilität darstellt. Diese Veränderungen entstehen durch die Einwirkung gewisser pathogenetischer Reize direkt auf die Zellen des elastischen, muskulösen und Bindegewebes, wie wir das bei Vergiftungen mit Blei, Nikotin, Syphilis, Alkohol, Adrenalin usw. beobachten. Gewisse dieser Faktoren z. B. Nikotin und Adrenalin rufen ebenfalls Störungen der Gefässinnervation hervor durch Reizung oder Lähmung der vasomotorischen Nerven.

Die nervösen Einflüsse, namentlich Gemütsbewegungen (moralischer Natur) wirken eben in der letztgenannten Richtung. Durch ihre Einwirkung auf das Gehirn, resp. auf die Zentren der Herz- und Gefässinnervation, rufen sie Störungen des Herzrhythmus, Schwankungen des Blutdruckes hervor. Der gesteigerte Blutdruck übt einen ungünstigen Einfluss auf den Ernährungszustand der Gefässwandzellen und die Störungen der Innervation der Vasa vasorum führen zur Ischämie und folglich Verfettung der Gewebselemente. Manche französische Autoren führen ja bekanntlich die ganze Pathogenese der Arteriosklerose auf Veränderungen in den Wänden kleiner Gefässe zurück.

Manchmal wirkt bei der Entstehung der Sklerose vielleicht die Abnahme der Leistungsfähigkeit des N. depressor unter der Einwirkung von Gemütsbewegungen depressiven Charakters mit. Es fehlt dann der Regulationsmechanismus, welcher den gesteigerten Blutdruck im Aortensystem, entstanden durch verschiedene Momente, herabzusetzen imstande wäre. Die elastischen Fasern der Gefässwände, durch längere Zeit der Einwirkung gesteigerten Blutdrucks ausgesetzt, können degenerieren, namentlich wenn noch andere Umstände dies begünstigen.

Für die Möglichkeit einer solchen Entstehung der Sklerose scheinen die Experimente von C. Hirsch und Thorspecken zu sprechen. Bei Kaninchen, denen man die N. depressores vor der Adrenalineinspritzung (die immer eine beträchtliche Blutdrucksteigerung zur Folge hat) durchschnitten hatte, waren atheromatöse Veränderungen bedeutend mehr ausgesprochen, als bei jenen, bei welchen die genannten Nerven erhalten blieben, d. h. bei denen der Blutdruck nicht so stark war.

Ausserdem können Störungen in der Tätigkeit der Drüsen mit sogenannter innerer Sekretion, Störungen, die unter dem Einflusse von

Gemütsbewegungen zustande kommen, ebenfalls der Entwicklung der Arteriosklerose Vorschub leisten durch Einführung toxischer Substanzen in den Kreislauf oder durch Aenderungen des Blutdrucks.

Selbstverständlich werden Gemütsbewegungen bei jüngeren Personen, bei welchen die Regulationsmechanismen, insbesondere die vasomotorischen (der Baucheingeweide) regelmässig funktionieren und dadurch plötzlichen Blutdruckveränderungen entgegenzuwirken imstande sind, nun funktionelle Störungen verursachen, welche zuweilen als sehr ernst imponieren, aber nicht gefährlich sind. Ganz anders bei älteren Personen, welche mit tiefgreifenden Störungen des Herzens und der Gefässe behaftet sind.

Es kommt aber bei älteren Personen, bei welchen deutliche Veränderungen der Gefässe und des Zirkulationssystems nicht nachweisbar sind, oft vor, dass Gemütsbewegungen selbst zur Ursache der Entwicklung sklerotischer Prozesse in den Gefässen werden. In diesen Fällen erscheint die Vermutung berechtigt, dass entweder in den Gefässen latente, durch irgend welche Ursache verursachte Veränderungen präexistierten und die Gemütsbewegungen ihre Entwicklung nur beschleunigten, oder dass die Gefässe kongenital schwach waren. Schliesslich ist noch die Möglichkeit vorhanden, dass die Gemütsbewegungen ausserordentlich intensiv waren oder lange Zeit angehalten haben. Jedenfalls bleibt die Tatsache bestehen, dass das höhere Alter eine Prädisposition zur Entwicklung der Arteriosklerose schafft, denn im jugendlichen Alter gehört ihr Entstehen unter dem Einflusse von Gemütsbewegungen zu seltenen Ausnahmen.

Auf welche Art und Weise geistige Ueberanstrengung den schädlichen Einfluss affektiver Momente steigert, werden wir im nächsten Abschnitte erklären. Hier wollen wir nur erwähnen, dass es bei Frauen die Fettleibigkeit ist, welche zur Sklerose prädisponiert und die Wirkung von Gemütsbewegungen in dieser Richtung steigert. Die Fettleibigkeit selbst verursacht oft die Entstehung arteriosklerotischer Veränderungen.

Geistige Ueberanstrengung.

Mit den Fortschritten der Technik, namentlich mit der Einführung des Dampfes und der Elektrizität, dieser zwei Kraftspender, welche in hohem Maasse — in der Form von Maschinen — die Muskelarbeit des Menschen ersetzt haben, in die Industrie haben wir immer seltener mit physischer Ueberanstrengung zu tun. Im Gegenteil haben wir mit geistiger Ueberanstrengung recht häufig zu tun, im jugendlichen Alter durch Ueberbürdung in der Schule, im reifen und hohen Alter durch den sog. Kampf ums Dasein.

Dieser Kampf fordert eine Anspannung aller geistigen Kräfte um zu gewissen geistigen Erfolgen zu gelangen, mit welchen oft materielle Erfolge eng verbunden sind. Diese Arbeit kann wegen Rivalität nicht



gleichmässig ruhig sein; sie ist in der Regel hastig, verbunden mit Erschütterungen moralischer Natur, welche, wie wir oben nachgewiesen haben, die Leistungsfähigkeit des Nerven- und Zirkulationssystems herabsetzen. Die Folgen dieser sozusagen fieberhaften Arbeit, welche in der Grossstadt gewöhnlich spät, sehr oft in Nachtstunden geleistet wird, häufig mit Missbräuchen in Baccho und Venere verbunden, müssen früh oder spät ihre ungünstige Wirkung auf Herz und Gefässe, oder auf das Nervensystem oder auf beide zusammen zum Vorschein bringen. Eine solche geistige und moralische Ueberanstrengung ist zweifellos viel schädlicher als die physische Ueberanstrengung, denn die letztere erschöpft nur das Muskelsystem. Nach einer Ruhepause, nach gut geschlafener Nacht weicht die Ermüdung und der Mensch ist wieder zur Arbeit fähig. Gewiss kann die physische Arbeit ausnahmsweise auch zu schweren Störungen, durch Erschöpfung des Herzens oder durch Anhäufung von Ermüdungsprodukten d. h. von giftigen Substanzen in den Muskeln, resp. im Blute führen. Unsere Statistik liefert uns in dieser Hinsicht folgende Daten: Bei Männern hatten wir unter 1075 Fällen von Koronarsklerose in 90 d. h. 9,2 pCt. geistige Ueberanstrengung. Auf geistige Ueberanstrengung allein fallen 21 Fälle d. h. 1,9 pCt.; in 78 d. h. in 7,3 pCt. waren in der Aetiologie noch andere Ursachen wirksam. Bei der Sklerose anderer Gefässe finden wir unter 2081 Fällen geistige Ueberanstrengung in 95 Fällen d. h. in 4,5 pCt. verzeichnet; als einzigen Faktor 36 Mal d. h. 1,7 pCt., als mitwirkenden 59 Mal d. h. 2,8 pCt.

Aus dem Gesagten folgt, dass

1. angestrengte geistige Arbeit in der Entstehung der Sklerose eine wichtige Rolle spielt; unter ihren Ursachen nimmt sie den nächstfolgenden Platz nach Syphilis ein;

2. sie wirkt verderblicher auf die Koronararterien als auf andere Gefässe;

3. Fälle, in welchen wir mit geistiger Ueberanstrengung allein zu tun haben, viel seltener vorkommen, als solche, wo ausserdem noch andere schädliche Momente vorhanden waren. Unter diesen Momenten spielen (bei Angina pectoris) Gemütsbewegungen die erste Rolle, denn unter 99 Fällen mit komplizierter Aetiologie waren sie 28 Mal verzeichnet; den folgenden Platz nimmt Nikotin ein 19, Alkohol und Nikotin 9, Nikotin und Gemütsbewegungen 8, Fettleibigkeit 6;

4. die Mitwirkung zahlreicher Faktoren bei der Entstehung der Koronarsklerose mehr hervortritt, als bei der Sklerose anderer Gefässe.

Bei Frauen finden wir die Koronarsklerose nur in 1,3 pCt., bei der Sklerose anderer Gefässe in 1,5 pCt. diese Ursache verzeichnet; dieser Umstand wird leicht verständlich, wenn wir berücksichtigen, dass Frauen, die im höheren Alter, welches zur Arteriosklerose prädisponiert, angestrengt geistig arbeiten, zu den Ausnahmen gehören.



Wie soll man denn die Entstehung der Sklerose unter dem Einflusse angestrengter geistiger Arbeit erklären?

Bei der geistigen Arbeit kommt es im Gehirn zu ebensolchen Zirkulationsänderungen wie in anderen arbeitenden Organen, namentlich in solchen von drüsigem Bau, d. h. zur Hyperämie. Der Umfang des Gehirns wird grösser, die peripheren Gefässe ziehen sich zusammen, der Blutdruck steigt. Die schönen Experimente des italienischen Physiologen Mosso und des französischen Gley haben dies festgestellt.

Dass dem so ist, habe ich wiederholt Gelegenheit gehabt an mir selbst zu beobachten: Wenn ich spät am Abend längere Zeit arbeitete, nachdem ich den ganzen Tag mit dem Ausüben ärztlicher Praxis beschäftigt war, verspürte ich zunächst ein Hitzegefühl im Kopfe, von Röte im Gesicht begleitet, dann Kältegefühl in den unteren Extremitäten, namentlich der linken, leichtes Schwitzen der Füsse, besonders der Sohle, beschleunigte Herzaktion. Der Puls wurde mehr gespannt, die Arterie schien wie kontrahiert. Weiter stellte sich ein unangenehmes Gefühl in der Herzgegend, gewissermassen Unruhe, Angst, ein, was mich zum Abbrechen der Arbeit nötigte.

Die Aenderungen des Stoffwechsels unter dem Einflusse angestrengter geistiger Arbeit sind uns noch nicht genau bekannt; die Untersuchungen von Moiret und Schtscherbak haben uns gelehrt, dass der Stoffwechsel sich steigert, dass die Ausscheidung von Phosphaten im Harn vermehrt ist, dass die Ausscheidung stickstoffhaltiger Substanzen ebenfalls Schwankungen unterworfen ist. Benecke, dessen klassisches Werk über retardierten Stoffwechsel zu zahlreichen Untersuchuugen in dieser Richtung Anlass gegeben hat, hat schon im Jahre 1874 die Bedeutung psychischer Faktoren für diese Frage hervorgehoben. Diese sind äusserst wichtige Regulatoren der metabolischen Prozesse in den Zellen. Oft, sagt er, machen wir erfolglose Versuche Störungen des Stoffwechsels und daraus folgende Krankheitsprozesse auf äussere Faktoren oder nicht nachweisbare Störungen der Funktion anatomischer Apparate zurückzuführen. Die wirkliche Ursache und der Ausgangspunkt der Krankheit sind aber in abnormer psychischer Funktion gelegen.

Man darf auch vermuten, dass schöpferische geistige Arbeit, wenn sie von Erfolg gekrönt wird und unter günstigen äusseren Bedingungen ausgeführt wird, auf den Zirkulationsapparat und das Nervensystem und auf den Stoffwechsel überhaupt sogar einen günstigen Einfluss ausüben kann, wenn sie nur nicht zu anstrengend ist.

Und im Gegenteil, die Berufsarbeit, welche nicht unter den genannten günstigen Bedingungen geleistet, sondern widerwillig und sozusagen zwangsweise, stets von Gedanken von unsicherer Zukunft begleitet, ausgeführt wird, muss auf den Organismus ungünstig einwirken, die Leistungsfähigkeit der Innervationsmechanismen vermindern und Störungen





des Stoffwechsels verursachen. Die Stoffe, welche beim veränderten Stoffwechsel der Zellen entstehen, wirken bekanntlich toxisch auf die Ernährung der Gefässe und reizend auf die vasomotorischen Zentren: daraus resultiert gesteigerter Blutdruck. Auf diese Weise können die kleinen Gefässe unter der Einwirkung zweier wichtiger Reizmomente, d. h. toxischer und nervöser, leicht von sklerotischen Prozessen befallen werden, namentlich wenn auch andere Faktoren, wie Alkohol-, Nikotinmissbrauch, Syphilis mitwirken werden.

Die Schädlichkeit jeder mit Unlust und Depression ausgeführten Arbeit wird in der letzten Zeit von Herz aus Wien nachdrücklich hervorgehoben, der sie als das wichtigste ätiologische Moment der raschen Abnützung, d. h. Sklerose betrachtet. „Alles, was Unlust erweckt, nutzt den Organismus ab". Obgleich die Entstehung der Gefässveränderungen durch psychische Momente nicht verallgemeinert werden kann, so enthält doch die Behauptung viel Wahres.

Zu Berufen, in welchen die geistige Arbeit unter ungünstigen Bedingungen geleistet wird, gehört vor allem — der ärztliche. Geistige, moralische und sogar physische Ueberanstrengung sind die Ursache der häufigen Erkrankung der Aerzte an Sklerose. In ähnlichen, aber weniger schwierigen Umständen arbeiten Advokaten, Leiter grosser industrieller Unternehmungen, Bankiers, Schriftsteller, Führer politischer Parteien.

Literatur.

1) Head, Die Sensibilitätsstörungen der Haut bei Viszeralerkrankungen. Dr. W. Seiffer. Berlin 1898. (Uebers. aus dem Englischen.) — 2) Mackenzie, Diseases of the heart. London 1910. — 3) E. v. Cyon, Die Nerven des Herzens. Berlin 1907. — 4) Derselbe, Le coeur et le cerveau. Revue scientifique. 1873. — 5) Th. Ribot, Psychologie der Gefühle. — 6) Angelo Mosso, Ueber den Kreislauf des Blutes im menschlichen Gehirn. Leipzig 1881. — 7) Derselbe, Die Angst. Populär-wissenschaftliches Studium. — 8) Derselbe, Die Ermüdung. — 9) C. Hirsch u. O. Thorspecken, Experimentelle Untersuchungen zur Lehre von der Arteriosklerose. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 107. S. 411. — 10) Max Herz, Erfahrungen aus der Sprechstunde. Wien und Leipzig. 1912. — 11) Derselbe, Klinischer Vortrag über die psychische Aetiologie und Psychotherapie der Arteriosklerose. 1911. — 12) Benecke, Die Grundlinien der Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1874. — 13) Marfan, Le surménage mental. Traité de pathologie générale publié par Ch. Bouchard. Bd. I. Paris 1895. — 14) Babinski, Emotion et Hystérie. Journal de psychologie normale et pathologique. Paris 1912. Mars-Avril. — 15) J. Wł. David, Intelligencja, wola i zdolność do pracy (Intelligenz, Wille und Arbeitsfähigkeit). Warschau 1911. — 16) Kopczyński, Geistige Arbeit und ärztlicher Beruf (polnisch). Medycyna 1912. Nr. 41. — 17) Dornblüth, Hygiene der geistigen Arbeit.



VIII.

Aus der medizinischen Abteilung II (Chefarzt: Dr. M. Bruhn-Fåhraeus) und der pathologischen Abteilung (Vorstand: Prof. Dr. G. Hedrén) des Sabbatsbergs-Krankenhauses zu Stockholm.

Klinische und serologische Studien bei einem Falle von paroxysmaler Kältehämoglobinurie.

Von

Dr. **Oskar Lindbom.**

(Mit 1 Kurve im Text.)

Die paroxysmale Kältehämoglobinurie wurde zuerst von Dressler (1854) beschrieben. Anfangs hielt man den Prozess für eine Nierenkrankheit und nahm an, dass das Hämoglobin aus den Nieren komme. Küssner fand jedoch, dass der Hämoglobinurie eine Hämolyse in dem abgekühlten Körperteile vorausging, eine Hämoglobinämie. Dasselbe stellte auch Ehrlich fest mit seinem Versuch, der wie bekannt, folgender ist: Man umbindet einen Finger mit einer elastischen Ligatur und lässt den Patienten den Finger 10—15 Minuten in Eiswasser halten; wird hierauf vom Finger eine Blutprobe entnommen, so zeigt es sich, dass das Serum stark rot gefärbt ist und Hämoglobin enthält, während das Serum der anderen Körperteile normale gelbe Farbe hat. Nach der älteren Auffassung, repräsentiert durch z. B. Murri und Chvostek, suchte man die Entstehung der Anfälle durch zwei verschiedene Faktoren zu erklären, teils durch eine Veränderung im Blute, nämlich eine primäre Resistenzverminderung der Erythrozyten, teils durch eine Veränderung in den Blutgefässen, in Form einer abnormen vasomotorischen Reizbarkeit und dadurch verursachter ungünstiger Zirkulationsverhältnisse. Donath wies darauf hin, dass wahrscheinlich auch eine Veränderung im Blutplasma vorhanden sei, und Ehrlich hielt es für wahrscheinlich, dass eine lytisch wirkende Substanz im Blutplasma die Anfälle verursache.

Erst durch die bahnbrechenden Untersuchungen von Donath und Landsteiner 1904—1906 glückte es, der rätselhaften Krankheit einen Schritt näher zu kommen. Durch ihre Versuche in vitro zeigten sie, dass sich im Serum des Hämoglobinurikers ein auf die Blutkörperchen des Individuums lytisch wirkender Ambozeptor findet, der aber von den Blutkörperchen nur bei niedriger Temperatur (Abkühlung von 0—10° C.) gebunden wird. Die Anfälle sollen darauf beruhen, dass bei



Abkühlung eines Körperteils eine Bindung des im Blute des Hämoglobinurikers vorhandenen Ambozeptors von den Blutkörperchen eintritt; bei der nachfolgenden Erwärmung, dadurch, dass neues warmes Blut zuströmt, entsteht unter Einwirkung des Komplements Hämolyse.

Widal und Rostaine bestätigen in der Hauptsache Donaths und Landsteiners Angaben, stellen jedoch für die Erklärung des Phänomens eine kompliziertere Hypothese auf. Sie glauben gefunden zu haben, dass in Sera überhaupt eine antihämolytische Substanz vorkommt, und diese beim Hämoglobinuriker insuffizient sei. Donath und Landsteiner stellten in einer späteren Arbeit Nachprüfungen an, haben sich aber von der Richtigkeit der Ansicht Widals und Rostaines nicht überzeugen können, auch andere Verfasser, wie Choroschilow und Meyer und Emmerich haben sich dagegen geäussert.

Choroschilow glückte es nicht Donaths und Landsteiners Kälteautolysin nachzuweisen; da er auch durch Erzeugung vasomotorischer Störungen keine Anfälle erzeugen konnte, ging er wieder zu der alten Auffassung zurück, dass primäre, abnorme Empfindlichkeit der roten Blutkörperchen gegen Kälte die Ursache der Krankheit sei. Es ist jedoch zu bemerken, dass Choroschilow nur das Serum allein abkühlte und erst nachher die Blutkörperchen zusetzte; unter solchen Umständen konnte eine Bindung von Ambozeptoren und Blutkörperchen selbstverständlich nicht zustande kommen.

Auch Czernecki bestritt die Auffassung Donath-Landsteiners. Er fand, dass die Hämolyse bei paroxysmaler Hämoglobinurie bei Donath-Landsteiners Versuchsanordnung nicht konstant eintrat, und wo sie eintrat, konnte er sie eben so gut ohne Abkühlung erreichen; ferner erhielt er auch mit normalen Sera Hämolyse, sowohl bei Abkühlung und darauf folgender Erwärmung, als auch bei Erwärmung allein.

Scheidemandel glückte es auch nicht, in einem von ihm beobachteten Falle das Hämolysin Donath-Landsteiners nachzuweisen.

Durch die sehr sorgfältigen Untersuchungen Meyers und Emmerichs an 4 Fällen von paroxysmaler Hämoglobinurie wurde noch eine Ursache aufgeklärt, warum Donath-Landsteiners hämolytische Versuche mitunter negativ ausfallen. Sie wiesen nämlich nach, dass der Komplementgehalt im Blute stark wechselt, weil das Komplement bei den Anfällen verbraucht wird und deshalb nach schwereren Anfällen einige Tage vollständig fehlen kann, unter solchen Umständen fallen Donath-Landsteiners Versuche naturgemäss negativ aus, werden aber positiv, wenn Komplement, normales Serum oder Meerschweinchen-Serum zugesetzt wird. Gleichzeitig und unabhängig von den vorhergehenden konstatierten auch Grafe und Müller den zeitweise eintretenden Komplementmangel, und dass ein negativer Donath-Landsteinerscher Versuch durch Zusatz von Komplement positiv gemacht werden kann. Dieses ist später



von fast allen nachfolgenden Forschern bestätigt worden. Es lag darum sehr nahe, in diesem Komplementmangel eine Schutzmassnahme des Organimus gegen häufige Anfälle zu erblicken. Meyer und Emmerich haben indessen nachgewiesen, dass dem nicht so ist. Bei einem Patienten, dessen Blut nach einem Anfall frei von Komplement war, konnten sie bei Ehrlichs Versuch, im Blut vom abgekühlten Finger, Komplement nachweisen; im Blute eines nicht abgekühlten Finger fand sich dagegen keines; das Komplement sollte demnach lokal bei Abkühlungen entstehen. Dass auch der Ambozeptorengehalt im Serum gewissen Schwankungen unterworfen ist, heben z. B. Meyer und Emmerich, Grafe und Müller sowie Matsuo hervor.

Hymans van den Bergh fand, dass Donath-Landsteiners Versuch bei einem typischen Fall von paroxysmaler Hämoglobinurie negativ ausfiel, obgleich ein Komplementmangel ausser Frage war. Verschaffte er sich aber Serum, indem er das Blut bei 37° C. koagulieren liess, statt bei Zimmertemperatur, wie er es vorher getan hatte, so fiel der Versuch positiv aus. Diese Beobachtung wurde von Rosin völlig bestätigt; er stellte die Annahme auf, dass Komplement und Ambozeptor im Koagulum verschwinden, wenn das Blut bei Zimmertemperatur koaguliert, und dass infolgedessen Donath-Landsteiners Versuch mit solchem Serum negativ ausfällt, benutzt man dagegen Serum von Blut, das bei 37° C. koaguliert ist, fällt der Versuch positiv aus.

Meyer und Emmerich zeigten, dass eine negative Donath-Landsteinersche Reaktion auch auf dem Vorhandensein von antikomplementären Körpern im Serum beruhen kann. Kumagai und Inoue konstatierten das Vorhandensein derartiger Stoffe und gaben eine Methode zu deren Entfernung an, wodurch man Donath-Landsteiners Reaktion in solchen Fällen positiv erhalten kann, wo sie vorher infolge des Vorhandenseins derartiger Stoffe negativ war. Sie verfahren dabei folgendermassen: Nachdem rote Blutkörperchen und Serum auf gewöhnliche Weise gemischt und abgekühlt sind, wird in der Kälte zentrifugiert; die somit sedimentierten Körperchen werden mit eiskalter Kochsalzlösung gewaschen; danach wird Normalserum, also Komplement zugesetzt und die Mischung bis 37° C. erwärmt.

Wir haben sonach drei verschiedene Faktoren kennen gelernt, welche die Entstehung einer negativen Donath-Landsteinerschen Reaktion in typischen Fällen von paroxysmaler Hämoglobinurie erklären können: 1. Komplementmangel nach Anfällen, 2. Anwendung von Serum aus bei Zimmertemperatur koaguliertem Blute, 3. Vorhandensein von antikomplementären Stoffen im Serum.

Mehrere Verfasser, z. B. Czernecki, haben in typischen Fällen von paroxysmaler Hämoglobinurie Hämolyse in vitro bei 37° C. ohne vorhergehende Abkühlung erhalten, ein Umstand, der gegen Donath-Landsteiners Theorie zu sprechen scheint. Moro und Noda haben klar-

gelegt, worauf dieser scheinbare Widerspruch beruht. Sie bestätigten Donath-Landsteiners Angabe, dass auch eine ziemlich unbedeutende Abkühlung, bis nur 15° C., hinreichend sein kann, um die Ambozeptoren bei den Blutkörperchen zu binden, besonders wenn das Serum reich an den ersteren ist. Infolgedessen muss man bei der Vorarbeit mit dem Blute in grösstmöglicher Ausdehnung bei 37° C. arbeiten. Verwendet man beim Waschen der Blutkörperchen eine Kochsalzlösung mit Zimmertemperatur, so kann schon durch die hierbei erfolgende mässige Abkühlung eine Bindung zwischen Ambozeptoren und Blutkörperchen verursacht werden; wird dann die Mischung von Blutkörperchen und Serum direkt bei 37° C. gehalten, erhält man selbstverständlich Hämolyse, weil man bereits bei der Vorarbeit, ohne es zu merken, die erforderliche Abkühlung verursacht hat. Um diese Fehlerquelle zu vermeiden, muss daher stets eine Kochsalzlösung von 37° C. angewendet werden. Meyer und Emmerich haben die Richtigkeit von Moros und Nodas Auffassung bestätigt.

Eine weitere Fehlerquelle bei Donath-Landsteiners Reaktion sind die Isolysine. Verwendet man bei Donath-Landsteiners Reaktion Normalserum als Komplement, muss man sich deshalb erst überzeugen, dass dieses Serum nicht Isolysin enthält, welches die Blutkörperchen des Hämoglobinurikers auflösen kann. Hierauf weisen Kumagai und Inoue sowie Matsuo hin. Wenn Czernecki angibt, bei normalen Sera hämolytische Eigenschaften bei 37° C. beobachtet zu haben, dürfte es sich wahrscheinlich wohl um Isolysine handeln. Von Interesse ist auch die Beobachtung, dass bei Hämoglobinurikern oft ebenfalls Isolysine gefunden werden, also Körper, die die Eigenschaft besitzen bei 37° C. hämolytisch auf die Blutkörperchen anderer Menschen zu wirken, doch nicht auf die eigenen des Hämoglobinurikers. Solche Fälle wurden von Moss und von Matsuo beschrieben. Moss zeigte, dass der Auto-Ambozeptor aus dem Serum absorbiert werden kann, während der Iso-Ambozeptor zurückbleibt, und dass der Iso-Ambozeptor absorbiert werden kann, während der Auto-Ambozeptor zurückbleibt; es sind also verschiedene Körper.

Kumagai und Inoue haben, unter Beachtung der eben genannten Fehlerquellen, in 20 Fällen von paroxysmaler Hämoglobinurie in Japan, wo die Krankheit relativ gewöhnlich zu sein scheint, bei allen Fällen positive Donath-Landsteinersche Reaktion erhalten; Matsuo erhielt in 11 Fälleu (ebenfalls in Japan) dasselbe Resultat. Hieraus scheint hervorzugehen, dass bei richtiger Versuchsanordnung Donath-Landsteiners Reaktion bei paroxysmaler Hämoglobinurie als konstant zu betrachten ist.

Die nächste Frage ist nun, ob dieses Kälte-Autolysin für paroxysmale Hämoglobinurie spezifisch ist. Donath-Landsteiner untersuchten eine grosse Menge Sera von Patienten mit anderen Krankheiten, konnten



jedoch das charakteristische Hämolysin nicht nachweisen. Von der seit langem bekannten Erfahrung ausgehend, dass paroxysmale Hämoglobinurie oft bei Syphilitikern vorkommt, untersuchten sie Sera von 28 Lues-Fällen, aber mit negativem Resultat. Dagegen erhielten sie bei Paralytikern in 6 von 65 Fällen positive Hämolysin-Reaktion; bei 2 von diesen 6 fiel Ehrlichs Probe positiv aus. Kumagai und Inoue untersuchten 30 Nicht-Luetiker und fanden in allen Fällen Donath-Landsteiners Reaktion negativ, ebenso in 13 Fällen von sekundärer Lues; dagegen erhielten sie bei Tertiär- und Meta-Lues in 8 von 36 Fällen positive Reaktion. In diesen 8 Fällen fiel Ehrlichs Probe positiv aus. In 2 konnten sie durch ein kaltes Fussbad einen typischen Anfall hervorrufen; in 3 anderen Fällen verursachte ein kaltes Fussbad nur unbedeutende Albuminurie.

Demnach kommt Donath-Landsteiners Autolysin, ausser bei paroxysmaler Hämoglobinurie, in einem Teil von Tertiär- und Metalues-Fällen vor, und ein Teil von diesen sind als latente Formen von paroxysmaler Hämoglobinurie zu betrachten. Dagegen scheint das Autolysin bei anderen Individuen nicht vorzukommen.

Somit sind wir bei der Frage nach der Aetiologie der Krankheit angelangt. Wie eben erwähnt, ist es eine alte Beobachtung, dass sie besonders bei Syphilis vorkommt; seitdem Wassermanns Serum-Reaktion in Gebrauch gekommen ist, fand man sie in nahezu allen Fällen von paroxysmaler Hämoglobinurie positiv. Matsuo hat bei 11 Fällen in jedem Falle Wassermann positiv. Kumagai und Inoue haben 20 Fälle, wovon 19 mit Wassermann positiv und 1 negativ; letztgenannter Fall war jedoch klinisch sichergestellte Lues. Cooke hat die betreffende Literatur zusammengestellt und gefunden, dass in 90 pCt. der beschriebenen Fälle Wassermann positiv war. Recht häufig scheint es sich um hereditäre Lues zu handeln, so in 7 von Matuos 11 Fällen, ebenso in den Fällen, die Flensburg, Gräfe, Brückner, Moro und Noda sowie Francioni beschrieben haben. Der Gedanke liegt ja recht nahe, dass Donath-Landsteiners Autolysin und die Substanzen, die Wassermannsche Reaktion geben, möglicherweise identisch sein konnten. Um diese Frage aufzuklären, haben Moro und Noda folgenden Versuch angestellt: Nachdem Serum von einem Hämoglobinuriker erst 6 Tage im Eisschrank verwahrt worden war, wobei eine deutliche Verminderung des Ambozeptorengehalts konstatiert werden konnte, wurde es durch wiederholte Zusätze von roten Blutkörperchen in Kälte von Autolysin vollständig befreit; nach dieser Behandlung gab es dennoch fortwährend Wassermanns Reaktion. Auch Matsuo hat sich davon überzeugt, dass das Autolysin und die Substanzen, die Wassermann geben, verschiedene Stoffe sind.

Wie ist dann der unzweifelhafte Zusammenhang zwischen Lues und paroxysmaler Hämoglobinurie zu verstehen? Wie oben erwähnt, scheint



eine Koinzidenz von Tabes und Paralyse und paroxysmaler Hämoglobinurie nicht allzu selten zu sein. Des weiteren ähneln diese Krankheiten einander auch in anderer Beziehung, nämlich darin, dass die gewöhnliche antisyphilitische Behandlung keine von ihnen zu beeinflussen scheint. Aus diesem Grunde hält z. B. Rosin die paroxysmale Hämoglobinurie für eine metasyphilitische Krankheit. Donath und Landsteiner warfen die Vermutung auf, dass unter der Einwirkung der syphilitischen Infektion Reaktionskörper im Blute produziert werden, die zu Bildung des Hämolysins führen. Diese Hypothese ist später von mehreren anderen Verfassern akzeptiert worden, die Frage aber, warum das Autolysin nur bei gewissen Luetikern entsteht, sowie die Frage nach dem Mechanismus bei dessen Entstehung, ist immer noch in Dunkel gehüllt.

Ausser Lues wurde auch die Malaria als ätiologischer Faktor bei paroxysmaler Hämoglobinurie betrachtet. Das sogenannte Schwarzwasserfieber bei Malaria zeigt symptomatologisch grosse Aehnlichkeit mit paroxysmaler Hämoglobinurie. Meyer und Emmerich, Barratt und Yorke u. a. haben versucht, im Blute von Patienten mit Schwarzwasserfieber Donath-Landsteiners Autolysin nachzuweisen; das Resultat blieb negativ. Gegenwärtig dürften wohl die meisten paroxysmale Hämoglobinurie und Schwarzwasserfieber für zwei verschiedene Krankheiten halten.

Tedesko hat einen Fall von paroxysmaler Hämoglobinurie mit negativer Wassermannscher Reaktion beschrieben, wo der Patient aber seit $1\frac{1}{2}$ Jahren chronische Nephritis hatte. Als Ursache wird eine gemeinsame Noxe, die beides veranlasst hatte, angenommen. Der Fall ist jedoch in mehreren Beziehungen atypisch; sonach dauerte die Hämoglobinurie sehr lange, einmal 28 Tage und war wenig intensiv; der Nachweis des Hämolysins glückte anfangs, später aber trotz wiederholter Versuche nicht mehr.

Nach der älteren Ansicht über paroxysmale Hämoglobinurie sollte eine Resistenzverminderung der roten Blutkörperchen eine grosse Rolle spielen. Die Angaben hierüber wechseln jedoch sehr erheblich. Chvostek fand zwar keine Resistenzverminderung gegenüber hypotonen Salzlösungen oder Kälte, wohl aber bei mechanischen Insulten. Donath fand Resistenzverminderung sowohl gegenüber mechanischen Eingriffen als auch bei Einwirkung gewisser chemischer Stoffe, besonders Kohlensäure. Choroschilow zeigte, dass die Btutkörperchen gegen hypotone Salzlösungen eher eine erhöhte Resistenz hätten, indessen gegen Kälte weniger resistent wären. Moro und Noda konnten keine solche Resistenzabnahme konstatieren. Meyer und Emmerich fanden gegenüber hypotonen Salzlösungen keine Resistenzverminderung, ebensowenig bei Kälte oder Wärme. Dagegen fanden sie, dass die roten Blutkörperchen bei Hämoglobinurikern gegen Temperaturschwankungen empfindlicher und gegen Saponin weniger resistent als normale seien: von grossem Interesse ist auch ihre Be-



obachtung, dass die mit Ambozeptoren geladenen Blutkörperchen nicht verminderte, sondern im Gegenteil erhöhte Resistenz gegen Saponin haben. Glaessner und Pick haben bei gleicher Versuchsanordnung wie Meyer und Emmerich keine ausgeprägten Abweichungen vom Normalen gefunden. In Pringsheims Fall wurde eine Resistenzabnahme gegenüber Temperaturschwankungen, in voller Uebereinstimmung mit Meyer und Emmerich konstatiert, dagegen normale Resistenz bei Saponin. Nach Rosin verursacht destilliertes Wasser an Blutkörperchen von Hämoglobinurikern momentane Hämolyse, aber an normalen erst nach einer Minute. Nach Moss zeigen die Blutkörperchen gegenüber hypotonen Salzlösungen eher erhöhte Resistenz. Die Ansichten sind in dieser Frage also sehr schwankend; die Resistenzabnahme scheint wenigstens keine konstante Eigenschaft zu sein.

Die abnorme vasomotorische Reizbarkeit wurde schon von älteren Autoren als charakteristische Eigenschaft bei Hämoglobinurikern genannt und ihr eine grosse Rolle bei Entstehung der Anfälle zugeschrieben. Chvostek konnte Anfälle bewirken, indem er mit einer elastischen Binde venöse Stase verursachte. Choroschilow glückte es nicht, auf diese Weise Anfälle hervorzurufen, ebenso wenig durch Anwendung von Mitteln. die vasomotorische Störungen verursachten. Dahingegen betonen auch Donath und Landsteiner, sowie Meyer und Emmerich, die vasomotorische Reizbarkeit als beitragende Ursache zu den Anfällen; durch sie kann nämlich der Temperaturfall recht erheblich werden. In gewissen Fällen, wie z. B. in Brückners, scheint sie jedoch zu fehlen. Interessant ist Grafes Fall, der ein 10jähriges hereditär syphilitisches Kind betrifft, das seine typischen Anfälle sogar während der heissen Sommertage bekam, wo es in einem warmen Krankensaal zu Bett lag. Donath-Landsteiners Reaktion war nach einer Abkühlung bis nur 20° C positiv. Grafe ist der Ansicht, dass auf psychischer Basis stehende, vasomotorische Einflüsse hier eine grosse Rolle spielten.

Das Blutbild von paroxysmaler Hämoglobinurie weist Verschiedentliches von Interesse auf. Da bei jedem Anfall rote Blutkörperchen zerstört werden, ist es erklärlich, dass häufige Anfälle leicht bedeutende Anämie verursachen können. Es kann indessen aber auch das Gegenteil eintreten, Polyzythämie. Pel hat eine solche Kombination von paroxysmaler Hämoglobinurie und Polyzythämie beschrieben; letzteres Symptom deutet Senator als Resultat der reaktiven Reizung der blutbildenden Organe, besonders des Knochenmarks, verursacht durch die wiederholten Zerstörungen von roten Blutkörperchen.

Das Verhalten der weissen Blutkörperchen bei paroxysmaler Hämoglobinurie ist von Meyer und Emmerich studiert worden. Sie konstatierten, dass während der anfallsfreien Zeit eine relative Lymphozytose besteht; beim Anfall erfolgt dagegen ein Lymphozytensturz von etwa 35 pCt. bis zu etwa 10 pCt. hinab; gleichzeitig verschwinden die eosino-



philen Leukozyten beinah vollständig, während eine absolute und relative Vermehrung der neutrophilen eintritt. Meyer und Emmerich weisen darauf hin, dass diese Verschiebung im Blutbilde von allgemein biologischem Interesse sei; sie ist völlig analog den Verhältnissen bei den meisten akut einsetzenden Infektionen und dürfte als Reaktion des Organismus gegen die durch den Zerfall der Blutkörperchen freigewordenen Eiweisskörper zu betrachten sein. Benjamin und ebenso Krokiewicz haben die Beobachtungen von Meyer und Emmerich bestätigt. Glaessner und Pick haben dagegen in einem von ihnen beschriebenen Falle während des Anfalls das Gegenteil, eine Steigerung der Lymphozytenanzahl gefunden. Phagozytose roter Blutkörperchen ist u. a. von Eason, Benjamin beobachtet worden.

Das Zentrale in der modernen Anschauung über paroxysmale Hämoglobinurie ist zweifelsohne Donath-Landsteiners Autohämolysin. Der Beweis ist jedoch immer noch nicht erbracht, dass dieses Autolysin die Ursache der Anfälle ist, und dass der Mechanismus bei Entstehung der Anfälle völlig analog den Verhältnissen in vitro ist. Einige Beobachtungen scheinen im Gegenteil für eine gewisse Inkongruenz zwischen den Erscheinungen in vitro und in vivo zu sprechen. So Meyer und Emmerichs Beobachtung, dass man unmittelbar nach einem Anfall, wo Donath-Landsteiners Reaktion infolge von Komplementmangel negativ war, dennoch in vivo auf gewöhnliche Weise einen schweren Anfall hervorrufen konnte. In Pringsheims Fall konnte niemals Komplement nachgewiesen werden, doch dessen ungeachtet hatte der Patient mehrere Anfälle. Glaessner und Pick behandelten einen Fall mit Injektionen von sterilem Pferdeserum und erreichten dadurch beim Patienten Resistenz gegen Kälteeinwirkung, so dass sie auf gewöhnliche Weise keine Anfälle hervorrufen konnten; trotz dessen gab das Blut des Patienten positive Donath-Landsteinersche Reaktion. Auch der Umstand, dass man bei gewissen Luetikern, die nicht an paroxysmaler Hämoglobinurie leiden, Donath-Landsteiners Reaktion erhalten kann, spricht dafür, dass das Autolysin wenigstens nicht die alleinige Ursache der Anfälle ist. Meyer und Emmerich haben die Vermutung aufgestellt, dass Donath-Landsteiners Autolysin nicht als die Ursache, sondern als eine Folge der Anfälle zu denken wäre, nämlich als das Resultat einer Art Autoimmunisierung und somit analog den Immun-Hämolysinen entstanden, wie solche sich z. B. bilden, wenn einem Tier artfremde Blutkörperchen injiziert werden. Hiergegen spricht jedoch, dass es bei anderen Krankheitszuständen mit Zerstörung der roten Blutkörperchen nicht glückte, Autolysin nachzuweisen; ebenso spricht das Vorkommen von Autolysin bei gewissen Luetikern und Paralytikern, die nie einen Anfall hatten, gegen diese Annahme. In diesem Zusammenhange verdienen auch die Versuche erwähnt zu werden, die von Fejes und Kentzler angestellt wurden, um paroxysmale Hämoglobinurie experimentell bei Tieren her-

vorzurufen. Sie injizierten Kaninchen die eigenen Blutkörperchen, die im Augenblick der Injektion mit Gänseserum gemischt wurden und es glückte, nach wiederholten Injektionen im Blute des Kaninchens ein Autolysin nachzuweisen, welches sich wie das Donath-Landsteinersche verhielt. Die Versuche, durch Abkühlung Anfälle zu verursachen, fielen jedoch negativ aus. Es glückte ihnen indessen an 4 behandelten Kaninchen nur bei einem dieses Autolysin zu erhalten und als Fejes späterhin die Versuche am Pferd, das ausserdem, um Syphilisinfektion nachzuahmen, mit Trypanosomen geimpft worden war, erneute, konnte er kein Autolysin erhalten.

Hymans van den Bergh hat über die Entstehung der Anfälle eine Ansicht aufgestellt, die sich von Donath-Landsteiners unterscheidet. Er zeigte, dass, wenn man defibriniertes Blut eines Hämoglobinurikers in eine Kohlensäureatmosphäre setze, bereits bei einer geringen Abkühlung unter 37° C Hämolyse einträte, was hingegen bei Normalblutkörperchen nicht glücke. Er schliesst hieraus auf das Vorkommen eines „Kohlensäure-Hämolysins“, das sich in mehreren Beziehungen vom Donath-Landsteinerschen Autolysin unterscheide. Die Entstehung der Anfälle erklärt er so, dass bei Abkühlung eines Körperteils infolge der vasomotorischen Störungen nervöse Stase entstehe, die ihrerseits die für Hämolyse erforderliche Erhöhung des Kohlensäuregehalts im Blute verursache. Dieser Auffassung hat sich Krokiewicz angeschlossen.

In letzter Zeit ist die alte Theorie wieder aufgetaucht, dass die Auslösung des Hämoglobins zuerst in den Nieren erfolgt. Choroschilow entnahm während eines Anfalls jede 5. Minute Blutproben, konnte aber in keiner von ihnen Hämoglobinämie nachweisen. Auch Rosin konnte bei wiederholten Untersuchungen kein Hämoglobin im Serum finden. Er ist der Ansicht, dass die bei der Abkühlung erfolgte Bindung der Ambozeptoren von den Blutkörperchen bei der darauffolgenden Erwärmung leicht dissoziiert wird, ehe das Komplement zu wirken begonnen hat; die Blutkörperchen leiden jedoch hierdurch Schaden und werden in die Nieren aufgenommen, wo der Zerfall erfolgt. Dieser Theorie stehen zahlreiche Angaben gegenüber, dass Hämoglobinämie während der Anfälle beobachtet worden sei. Dass Bindungen von Blutkörperchen und Ambozeptoren in Wärme leicht gelöst werden, ist von mehreren, z. B. Meyer und Emmerich, Moro und Noda erwiesen worden, das geschieht jedoch nur unter der bestimmten Voraussetzung, dass das Komplement nicht zugegen ist, denn ist Komplement vorhanden, so wirkt dieses momentan, ehe eine Dissoziierung beginnen könnte (Moro und Noda). Nun haben aber, wie vorher erwähnt, Meyer und Emmerich gezeigt, dass Komplement wirklich lokal in dem abgekühlten Körperteil vorhanden ist, und unter solchen Umständen dürfte Dissoziation nicht erfolgen. Gegen die Annahme, dass den roten Blutkörperchen die Bindung mit Ambozeptoren schädlich sein könne,



sprechen Meyers und Emmerichs Beobachtungen, dass die mit Ambozeptoren geladenen Blutkörperchen erhöhte Resistenz gegen Saponin-Hämolyse zeigen, dagegen normale Resistenz, nachdem sie von den Ambozeptoren befreit worden sind. Es hat den Anschein, als ob gegen Rosins Theorie verschiedene Einwände erhoben werden könnten; übrigens kann auch angeführt werden, dass das klinische Bild des Anfalls ganz dem gleicht, das man bei Bluttransfusionen erhält und das auf Hämoglobinämie, verursacht durch Isolysine, beruht.

Ueber die Therapie bei paroxysmaler Hämoglobinurie sind die Angaben in einem Punkte übereinstimmend, nämlich, dass die antisyphilitische Behandlung: Quecksilber, Jodkalium und Salvarsan auf die Krankheit keine kurative Wirkung hat.

In Mohrs Fall hatte der Patient selbst gefunden, dass Kochsalz die Anfälle kupieren konnte. Meyer und Emmerich versuchten diese Therapie in zwei Fällen mit negativem Resultat. Widal und Rostaine wiesen nach, dass die Hämolyse in vitro von Kaninchenserum gehemmt wurde, das mit normalem Menschenserum vorbehandelt worden war. Nach Injektion dieses Kaninchenserums an einem Hämoglobinuriker vermeinten sie eine vorübergehende Besserung zu bemerken; das Serum des Patienten gab jedoch anhaltend Donath-Landsteinersche Reaktion. Grafe und Müller glückte es nicht, nach Injektion ähnlichen Kaninchenserums, Anfälle hervorzurufen, sie betonen aber, dass die Empfindlichkeit gegen Kälte in diesem Falle besonders stark wechselte, und halten das Ausbleiben des Anfalls für reinen Zufall. Neilson und Terry fanden, dass Kalziumchlorid die Hämolyse in vitro hemme und auch auf die Anfälle gewissen Einfluss ausübe. Nolf erreichte durch Propepton-Injektionen vorübergehende Besserung. Glässner und Pick injizierten normales Pferdeserum und konnten danach auf gewöhnliche Weise Anfälle nicht mehr auslösen; Donath-Landsteiners Reaktion war dennoch positiv; der Effekt war vorübergehender Art.

Seit langem hat man gewusst, dass Cholesterin in vitro und auch bei Tierversuchen auf einen Teil der hämolytischen Gifte verschiedenen Ursprungs hemmende Einwirkung hat. Schon 1901 hat Ransom gezeigt, dass Cholesterin Saponin binden kann; infolge ihres Cholesteringehalts sind die roten Blutkörperchen gegen Saponinhämolyse sehr empfindlich. Nach Noguchi beruht die Schutzwirkung, die gewisse Normalsera gegen Tetanolysin besitzen, auf dem Cholesteringehalt im Serum. Kyes hat gezeigt, dass Cholesterin auch die Hämolyse bei Kobragift, Tetanolysin und Olivenöl hemmt. Morgenroth und Reicher verursachten durch Injektion von Toxolezithid von Kobragift Anämie bei Kaninchen; wenn das Tier gleichzeitig Cholesterin erhielt trat keine Anämie ein. Des weiteren konnten sie bei einer von Kobralezithid hervorgerufenen Anämie durch Cholesterinbehandlung Heilung erreichen. Meyerstein erhielt durch Injektion von Seifenlösung bei Kaninchen Hämoglobin-



ämie und Hämoglobinurie; wenn die Seifenlösung mit Cholesterin gesättigt war, erfolgte keine Hämolyse. Pribram fütterte ein Kaninchen mit Cholesterin und fand, dass sein Serum Saponinhämolyse viel stärker hemmte als gewöhnliches Serum. Von grossem Interesse sind Pascuccis Untersuchungen. Er fand, dass ungefähr 30 pCt. der Trockensubstanz des Erythrozytenstromas aus Cholesterin und Lezithin bestehen. Er stellte Versuche mit künstlichen Blutkörperchen an, deren Wände aus einer mit Cholesterin und Lezithin in verschiedenen Mengen imprägnierten Membrane bestanden, und deren Inhalt Hämoglobin war; Kobragift, Tetanolysin und Saponin griffen die Membrane um so schneller an, je geringer der Cholesteringehalt der Wand war. Die Untersuchungen von Pascucci wurden von K. Meyer bestätigt. Meyer fand nämlich, dass der Cholesterin- und Lezithingehalt in den roten Blutkörperchen bei verschiedenen Tieren sehr schwankt, und dass je höher der Cholesteringehalt im Verhältnis zum Lezithingehalt ist, desto resistenter die Blutkörperchen gegen Saponinhämolyse sind. Nach Meyer beruht die Hämolyse auf einer Bindung des Saponins von Lezithin; Cholesterin hat indessen grössere Affinität zu Saponin, bindet es deshalb leichter und verhindert dadurch die Hämolyse.

Es dürfte sonach erwiesen sein, dass Cholesterin eine grössere Fähigkeit besitzt hämolysehemmend zu wirken. Dies scheint jedoch nicht in weiterer Ausdehnung bei Behandlung von Krankheiten, die auf Hämolyse beruhen, versucht worden zu sein; wenigstens habe ich nur ein paar Mitteilungen darüber finden können. Reicher hat es in vier Fällen perniziöser Anämie angewandt, bei dreien davon mit gutem Resultat. Grimm hat das Mittel bei zwei Fällen von Schwarzwasserfieber versucht. Schliesslich hat es Pringsheim in einem Fall von paroxysmaler Hämoglobinurie mit einem gewissen Effekt angewandt; dieselbe Abkühlung wie vorher verursachte einen schweren Anfall, bewirkte nach der Behandlung Schüttelfrost, Temperatursteigerung und Leukozytose, aber keine Hämoglobinurie, also einen sogenannten frustranen Anfall.

Da sonach die Ansichten über die paroxysmale Hämoglobinurie noch immer sehr verschieden sind und da ausserdem die Krankheit, wenigstens in Schweden, selten zu sein scheint, habe ich es als wohl motiviert erachtet, die Studien mitzuteilen, die ich Gelegenheit hatte, bei einem Krankheitsfall anzustellen. In diesem Falle wurde die Cholesterinbehandlung versucht, da diese Behandlungsmethode die theoretisch am besten begründete zu sein scheint. Ausserdem schien es mir von Interesse zu sein, zu untersuchen, ob Cholesterin in vitro die Donath-Landsteinersche hämolytische Reaktion hemmt, worüber sich in der Literatur keine Angaben finden.

Meinem verehrten Chef, Herrn Chefarzt M. Bruhn-Fåhraeus, der den Fall gütigst mir übergeben hat, bitte ich meinen herzlichsten Dank abstatten zu dürfen. Die serologischen Untersuchungen wurden in der



pathologischen Abteilung des Krankenhauses ausgeführt, auch bin ich deren Vorstand, Herrn Prof. Dr. G. Hedrén, der meiner Arbeit vieles Interesse entgegengebracht hat, zu grossem Dank verpflichtet.

Eigene Beobachtungen.

G. L. K., Lagerarbeiter, 46 Jahre.

Anamnese. Der Vater starb an Lungenentzündung, die Mutter mit 86 Jahren an Altersschwäche. 5 Geschwister starben an dem Pat. unbekannten Leiden. Soweit dem Pat. bekannt, hatte in der Verwandtschaft niemand ein dem seinen ähnliches Leiden. Seit 8 Jahren verheiratet; seine Frau ist gesund. 5 Kinder, von denen 2 jung starben an Masern resp. Lungenentzündung; die übrigen 3 gesund. Keine Fehlgeburt. In jüngeren Jahren war Pat. 14 Jahre Seemann, dann Eisenarbeiter, die letzten 7 Jahre Lagerarbeiter mit hauptsächlich Schreibarbeit. Pat. hatte 2mal Lungenentzündung, 1885 und 1894, sowie 1896 Typhoidfieber, letzteres nach Angabe sehr schwer. Er hatte einmal Gonorrhöe, luetische Infektion wird dagegen verneint, Abusus liegt nicht vor.

Seit 6 Jahren hatte Pat. im Herbst und Winter mitunter Anfälle von Schüttelfrösten, Fieber und Blutharnen. Während der kältesten Jahreszeit konnten die Anfälle mehrmals in einer Woche auftreten, zu anderen Zeiten konnten völlig freie Intervalle bis zu 14 Tagen eintreten. Im Sommer pflegte er von Anfällen völlig frei zu sein, fühlte sich gesund und nahm regelmässig an Gewicht zu, während er die übrige Jahreszeit stets fröstelte und in ständiger Angst vor Anfällen war. Als Ursache der Anfälle gibt er selbst mit Bestimmtheit Abkühlung der Hände oder Füsse an. So z. B. stellten sich die Anfälle regelmässig ein, wenn er während der regnerischen Jahreszeit nasse Füsse bekam, oder wenn er im Winter ohne Handschuhe ging. Einige Tage, ehe er ins Krankenhaus aufgenommen wurde, hatte er einen ganz typischen Anfall bekommen. Völlig gesund machte er einen Spaziergang, wobei es plötzlich zu regnen begann; da seine Hände dabei nass wurden, begann er zu frösteln: nach einer weiteren halben Stunde setzte ein heftiger Schüttelfrost ein mit Erbrechen und starken Schmerzen in der Magengegend, die nach dem Rücken ausstrahlten. Pat. musste zu Bett. Gegen 4 Uhr liess er dunkel blutig gefärbten Urin, fühlte sich fieberheiss; zwischen 7—8 Uhr abends liessen die Schmerzen nach und der Urin wurde wieder hell. Am Morgen darauf fühlte er sich ganz gesund und ging wie gewöhnlich in die Arbeit. In der Regel sind die Anfälle ähnlich verlaufen. Mitunter waren sie jedoch schwerer, so dass er einige Tage von der Arbeit wegbleiben musste; manchmal wieder waren sie gelinder, so dass nur eine Urinportion schwach blutgefärbt war. Pat. hat nie beobachtet, dass er während der Anfälle gelb wurde. Sie traten nie nach Anstrengungen ein, insofern diese nicht mit Abkühlung verbunden waren. Nach dem eben beschriebenen Anfall suchte Pat. einen Arzt auf; er wurde im Oktober 1912 ins Krankenhaus Sabbatsberg aufgenommen, konnte aber, infolge seiner Arbeit, nur einige Tage verweilen. Während der nächstfolgenden 14 Tage hatte er zwei gelindere Anfälle, die nach einer Stunde vorübergingen, ohne dass er zu Bett gehen brauchte. Am 12. 11. wurde er wieder im Krankenhaus aufgenommen.

Status praesens. Körperbau mittelkräftig. Ernährungszustand gut. Gewicht $74^1/_2$ kg, Temperatur afebril, Puls gegen 80 regelmässig. Haut ziemlich bleich, besonders im Gesicht; gesteigerte vasomotorische Reizbarkeit; Dermographismus; Pat. wird leicht blass und fröstelt leicht. Keine Narben, die auf Lues schliessen liessen. Keine palpablen Lymphdrüsen. Herz nicht vergrössert, Töne rein, regelmässig. Art. radiales unbedeutend rigid. Im Röntgenbild deutliche Kalkeinlagerungen in den Arterien des Unterschenkels. Blutdruck (Recklinghausen) bei wiederholten Bestimmungen systolisch 180—190, diastolisch 100. Respirationsorgane ohne Besonderheiten.



Leber und Milz nicht palpabel. Urin von normaler hellgelber Farbe, frei von Eiweiss, Blut und reduzierender Substanz; Menge ungefähr $1^1/_2$ bis 2 Liter pro Tag. Patellar- und Pupillarreflexe lebhaft. Die linke Pupille ständig etwas grösser als die rechte.

Hämoglobin (Sahli) 70. Rote Blutkörperchen 4290000. Farbindex 0,6. Weisse Blutkörperchen 6000. Ausstrichpräparate weisen bezüglich Aussehen und Form der Blutkörperchen nichts Abnormes.

Neutrophile Leukozyten 52,7 pCt., eosinophile Leukozyten 9 pCt., basophile Leukozyten (Mastzellen) 0,5 pCt., kleine Lymphozyten 34 pCt., grosse mononukleäre und Uebergangszellen 3,8 pCt. (s. im übrigen Tabelle II). Wassermanns Reaktion positiv.

Während der Beobachtungszeit vom 12. 11. bis 21. 11. hatte Pat. keine Anfälle. Am 22. 11. wurde durch ein kaltes Handbad (Eiswasser 15 Min.) ein typischer Anfall ausgelöst. Vom 25. 11.—9. 12. Cholesterinbehandlung in Form von 6 intramuskulären Injektionen von je 0,5 g Cholesterin in 10 proz. Aufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung. In den Tagen nach den Injektionen gelinde Temperatursteigerung; im übrigen durch die Injektionen kein Unbehagen. Am 10. 12. erhielt Pat. 0,5 g Cholesterin in Emulsio oleosa per os und am 11. 12. 3 mal 0,5 g auf ähnliche Weise. Am 11. 12. Wassermannsche Reaktion negativ. Am 12. 12. wurden Versuche gemacht, auf dieselbe Weise wie am 22. 11. Anfälle auszulösen, wobei jedoch keine Hämoglobinurie entstand. Am 14. 12. verliess Pat. das Krankenhaus. Am Tage nach der Entlassung machte er einen langen Spaziergang, wobei er sich absichtlich einer Abkühlung aussetzte, doch ohne einen Anfall zu bekommen (die Lufttemperatur war zwar nicht besonders niedrig, nur einige Grade über Null). Am 16. 12. begann er wieder zu arbeiten und fühlte sich völlig wohl. Am 11. 1. 1913 Wassermanns Reaktion: 50 pCt. Hemmung. Am 22. 1. ein gelinder Anfall, der Pat. nicht am Arbeiten hinderte, kurzes Frösteln, eine Urinportion porterfarbig. Am 27. 1. ein ähnlicher Anfall, wie am 22. während der Arbeit; Pat. war der Ansicht, dass er auf dem Wege zur Arbeit kalte Hände bekommen hatte (die Temperatur war — 8° C).

Am 30. 1., 31. 1. und 1. 2. nahm Pat. 3 mal täglich 0,5 g Cholesterin in Emulsio oleosa per os. Am 2. 2. morgens weitere 0,5 g. Durch Handbad wurde in gewöhnlicher Weise ein typischer Anfall ausgelöst. Wassermannsche Reaktion: starke relative Hemmung.

Wie aus dem Krankheitsbericht hervorgeht, ist der klinische Verlauf des Leidens ganz typisch. Bei einem 46 jährigen Manne treten seit 6 Jahren, im Anschluss an Abkühlungen Anfälle von Hämoglobinurie auf; die Anfälle kommen während der kalten Jahreszeit, nie im Sommer. Die als charakteristisch angesehene, gesteigerte vasomotorische Reizbarkeit ist vorhanden. Patient weiss zwar selbst nichts von Lues, ist aber Seemann gewesen, hatte Gonorrhöe und sich sonach venerischer Ansteckung ausgeseszt. Wassermannsche Reaktion ist positiv. Sichere klinische Zeichen für Lues hat Patient gegenwärtig nicht, aber die konstante ungleiche Grösse der Pupillen kann zwar, obgleich mit einer gewissen Reservation, als für Lues sprechend gedeutet werden; ebenso liesse sich die beginnende Arteriosklerose, die Patient schon bei 46 Jahren zeigt, möglicherweise in der gleichen Richtung deuten. Die gewöhnliche Aetiologie dürfte somit auch in diesem Falle vorhanden sein.

Um für die Beurteilung des Effekts der nachfolgenden Behandlung einen Anhalt zu bekommen, verursachte ich am 22. 11. (wie vorher erwähnt) einen Anfall dadurch, dass ich den Patienten die Hände 15 Minuten lang in Eiswasser (6—7° C) halten liess. Das Resultat war ein typischer



Anfall (siehe Tabelle I). 45 Minuten nach der Abkühlung setzte ein halbstündiger heftiger Schüttelfrost mit Erbrechen ein, nach den Fieberschauern war die Temperatur 38,8, nach weiteren 2 Stunden begann die Temperatur zu sinken und war etwa 5 Stunden nach der Abkühlung wieder normal. Während des Fieberstadiums klagte Patient über Schmerzen im Epigastrium. Die erste Urinportion nach der Abkühlung gab maximale Guajakreaktion, enthielt aber keine Blutkörperchen im Sediment, danach nahm der Hämoglobingehalt im Urin ab und am Abend war der Urin blutfrei (siehe Tabelle I). Die Blutdruckbestimmungen während des Anfalles zeigen unmittelbar nach der Abkühlung eine deutliche Steigerung, sowohl des systolischen wie des diastolischen Druckes, und diese Steigerung geht erst während des Fieberstadiums zurück, eine Beobachtung, die völlig mit dem von Meyer und Emmerich Gesagten übereinstimmt. Dass der Blutdruck auch in der anfallsfreien Zeit etwas höher als normal

Tabelle I. Ausgelöster Anfall am 22. 11.

Zeit		Temperatur	Puls	Blutdruck		Urin				
				Syst.	Diast.	Menge	Farbe	Guaj.-Reakt.	Alb. Esbach pM.	Sediment
9,20		36,9	80	170	100	40	hellgelb	—	0	Keine Zylinder, keine Blutkörperchen
9,30—9,45	Handbad in Eiswasser, 6—8°									
9,45	Pat. klagt über Schmerzen in den Händen; diese stark gerötet	36,9	82	200	125					
10,30	Starker Schüttelfrost, Erbrechen, intensive Bleichheit, Zyanose	37,2	100 klein, weich							
10,50	Anhaltend starkes Frösteln, Erbrechen			200	120					
11	Kälteschauer vorüber	38,8	90							
11,15	Schmerzen in der Magengegend, nach rechts zum Rücken ausstrahlend. Leber und Milz nicht palpabel. Kein Ikterus					36	schwarzrot	+++	8	Massenhaft körnig. Zylinder u. Detritus, keine roten Blutkörperch. od. andere zelluläre Elemente.
11,45	Pat. fühlt sich heiss. Andauernde Schmerzen im Epigastrium			160	100					
12		38,8	96			50	rubinrot	+++	2,5	Zahlreich körnige Zylinder, keine Blutkörperchen.
1	Fortgesetzt dumpfe Schmerzen im Epigastrium. Pat. beginnt zu schwitzen	38,4	92	160	100	85	gelbrot	++	3/4	Zieml. zahlr. körnige Zylinder, keine Blutkörperchen.
2	Das Schwitzen dauert fort	38	84							
2,30	Kein Ikterus					68	strohgelb	+	Spuren	Zieml. zahlr. körnige Zylinder, keine Blutkörperchen.
3	Pat. fühlt sich wohl	37,4	80							
5		37,2	82			70	hellgelb	sv. +	0	Körnige Zylind., keine Zellenelemente.
10							„	—	0	Keine Zylind., vereinz. weiss. Blutkörperch.

Tabelle II. Das Blutbild.

	Zeit	Hämoglobin Sahli	Rote Blutkörperchen	Weisse Blutkörperchen	Neutroph. Leukozyt. pCt.	Eosinoph. Leukozyt. pCt.	Mastzellen pCt.	Kleine Lymphoz. pCt.	Grosse Mononukl. pCt.
Anfallsfreie Zeit	13. 11.	70	4 290 000	6 000	52,7	9	0,5	34	3,8
	21. 11.	70	—	5 400	70,3	4,3	0,7	20,4	4,3
Ausgelöster Anfall am 22. 11.	10,45 vorm., 1 Stunde nach dem Handbad, während d. Schüttelfrostes	—	—	7 200	84,4	2	0,6	11	2
	12,20 nachm., $2^1/_2$ Stunden nach dem Handbad, während des Anfalls	—	—	8 000	97	0	0,6	2	0,4
	2,00 nachm., $4^1/_2$ Stunden nach dem Handbad, während des Anfalls	—	—		87	0,3	0	10,7	2
	3,15 nachm., $5^1/_2$ Stunden nach dem Handbad, Anfall im Rückgang	—	—		79	1	0	18	2
	8,10 nachm., $10^1/_2$ Stunden nach dem Handbad, Anfall überstanden	65	3 810 000	5 400	64	4	1	24	7
nfallsfreie Zeit, wäh- :nd der Cholesterin-behandlung	30. 11.	70	—	5 100	62,7	8,7	0,3	26,7	1,6
	7. 12.	70	4 300 000	9 400	66,7	2,4	0,6	29	1,3
	10. 12.	—	—	7 700	65,4	4,6	0,3	25,7	4
	12. 12. 9.00 vorm., vor d. Handbad	—	—	6 200	59,3	5,7	1	30,7	3,3
usgelöster frustraner Anfall am 12. 12.	9,50 vorm., 20 Min. nach d. Handbad	—	—	4 500	69,3	1,3	0	26,7	2,7
	10,30 vorm., 1 Stunde nach dem Handbad, während d. Schüttelfrostes	—	—	7 500	82,7	1,7	0	14,3	1,3
	12,00 mitt., $2^1/_2$ Stunden nach dem Handbad, während d. Fieberstadiums	—	—	12 500	94,7	1	0	2,3	2
	3,30 nachm., 6 Stunden nach dem Handbad	—	—	7 100	75	3,3	0	17,4	4,3
ı Tage nach d. Anfall	13. 12.	70	4 100 000	5 800	61,3	10	0	26	2,7

Tabelle III. Ausgelöster frustraner Anfall am 12. 12. nach der Cholesterinbehandlung.

Zeit		Temperatur	Puls	Blutdruck Syst.	Blutdruck Diast.	Urin Menge	Urin Farbe	Urin Guaj.-Reakt.	Urin Alb. Esbach	Urin Sediment
vorm.		36,9	84	160	90	200	hellgelb	—	0	Keine Zylinder, keine Zellenelemente.
5—9,30	Handbad im Eiswasser, 6—7°									
9,35	Hände intensiv rot, keine Schmerzen	36,9	90	185	110					
10,15		36,8	80	190	110					
10,20	Schüttelfrost, sehr bleich, keine Zyanose		88							
10,30	Anhalt. starkes Frösteln	37,5	92	195	110					
10,45	Frösteln vorüber									
10,55	Keine Schmerzen	38,1	92			60	hellgelb	—	Spuren von Alb., nicht messbar	Spärlich hyaline Zylinder, keine Blutkörperchen, Zahlreiche Kalziumoxalatkristalle.
11,30	Pat. fühlt sich heiss	38,3	100	180	110	50	„	—	0	Spärlich hyaline Zylinder, zahlreiche Kristalle.
12,10		38,2	100							
1,10	Beginnendes Schwitzen	38	94	170	95	80	„	—	0	Kein Sediment.
2		37,8	84			75	„	—	0	„ „
3	Pat. fühlt sich völlig wohl	37,5	90	160	100	70	„	—	0	„ „
5		37,2	82							
6							„	—	0	„ „



ist, dürfte wohl mit der Arteriosklerose des Patienten in Verbindung gesetzt werden können.

Grosses Interesse bieten die Veränderungen im Blutbilde (siehe Tabelle II). Während die Anzahl der weissen Blutkörperchen in der anfallsfreien Zeit normal ist, ergibt sich, wenigstens bei einigen Zählungen, deutlich relative Lymphozytose, bei der einen Gelegenheit 34 pCt. kleine und 3,8 pCt. grosse, bei einer anderen 29 bzw. 1,3 pCt., bei einer dritten 30,7 bzw. 3,3 pCt.; auch findet sich eine gewisse Eosinophilie, bei verschiedenen Zählungen 9, 8,7, 5,7 pCt. Das Blutbild ähnelt somit den sogenannten postinfektiösen, wie man sie nach überstandener Infektion in der Konvaleszenz findet. Beim Anfall tritt in der Totalanzahl der weissen Blutkörperchen eine unbedeutende Vermehrung ein, während gleichzeitig eine Verschiebung im Blutbilde erfolgt, indem die eosinophilen Leukozyten verschwinden, die kleinen Lymphozyten sehr erheblich, von 20,4 pCt. bis auf 2 pCt., verringert werden und die neutrophilen Leukozyten sich in entsprechendem Grad vermehren, also völlig analog dem Blutbild der meisten akuten Infektionen. Somit kann ich auch in dieser Hinsicht die Beobachtungen von Meyer und Emmerich auf ihre Richtigkeit bestätigen. Die roten Blutkörperchen werden beim Anfall dezimiert, was ja zu erwarten ist, die Abnahme beträgt jedoch nur 500 000; auch in der Hämoglobinmenge tritt eine schwache Verminderung ein.

Um den Effekt der Cholesterinbehandlung zu prüfen, wurde Patient am 12. 12. einer gleichen Kälteeinwirkung ausgesetzt (siehe Tabelle III). Auch dieses Mal stellte sich nach etwa 50 Minuten Schüttelfrost und Temperatursteigerung bis zu 38,3 ein; der Blutdruck stieg unmittelbar nach der Abkühlung und auch die Verschiebung im Blutbilde war deutlich zu ersehen (siehe Tabelle II), indem die kleinen Lymphozyten von 30,7 pCt. auf 2,3 pCt. heruntergingen, die eosinophilen Leukozyten von 5,7 pCt. auf 1 pCt., während die neutrophilen eine Vermehrung von 59,3 pCt. zu 94,7 pCt. erwiesen und die Totalanzahl der weissen Blutkörperchen von 6 200 auf 12 500 stieg. Dagegen fehlte das wichtigste Symptom, die Hämoglobinurie; alle Urinportionen waren hellgelb und gaben negative Blutreaktion, die erste Urinprobe nach der Abkühlung enthielt jedoch Spuren Albumin und hyaline Zylinder.

Wie ist nun dieser Anfall ohne Hämoglobinurie zu deuten? Das Bild ist völlig übereinstimmend mit den sogen. frustranen, rudimentären oder abortiven Anfällen, die schon seit langem bekannt sind. Mehrere Verfasser, ich erwähne nur Flensburg und Choroschilow haben gezeigt, dass man bei unbedeutender Abkühlung Albuminurie und alle übrigen Symptome des Anfalls ohne Hämoglobinurie erzeugen kann. Pringsheim konnte nach Cholesterinbehandlung einen analogen frustranen Anfall hervorrufen. Dass die Abkühlung eine gewisse Einwirkung hatte, dafür sprechen der Schüttelfrost, die Temperatursteigerung, die polynukleäre Leukozytose, die Verminderung der Anzahl der Lymphozyten



und der eosinophilen Zellen. Gerade diese Symptome pflegen als Reaktion des Organismus bei Hämolyse gedeutet zu werden, und das Vorkommen dieser Symptome spricht dafür, dass Hämolyse wirklich stattgefunden hat. Hierfür spricht übrigens auch eine Beobachtung von Glässner und Pick, dass Donath-Landsteiners Reaktion unmittelbar nach einem solchen frustranen Anfall infolge des Komplementmangels negativ ausfiel; es solle also ein Verbrauch von Komplement stattgefunden haben. Es wäre ja denkbar, dass das Zählen der roten Blutkörperchen vor und nach dem Anfall möglicherweise zeigen könnte, ob Hämolyse stattgefunden hat. Bei dem frustranen Anfall vom 12. 12. war die Anzahl der roten Blutkörperchen einige Tage vor dem Anfall 4 300 000 und am Tage danach 4 100 000, also eine gewisse, obgleich geringe Abnahme, die jedoch beinah ins Bereich der Versuchsfehler fällt. Die Zahlen sind übrigens von keiner besonders grossen Bedeutung, da, wie bekannt, die Blutkörperchen nach einem Anfall im allgemeinen sehr schnell wieder auf ihren vorherigen Wert steigen, und in diesem Falle erfolgte die Zählung erst am Tage nach dem Anfall. Ist es nun denkbar, dass Hämolyse wirklich stattgefunden hat, ohne dass Hämoglobinurie eintrat? Hier kann als Analogie die perniziöse Anämie angeführt werden; bei dieser Krankheit erfolgt Zerstörung roter Blutkörperchen, das Hämoglobin aber wird nicht im Urin ausgeschieden, sondern statt dessen in Leber und Milz abgelagert. Diese Organe nehmen in erster Linie die Zerfallsprodukte der Blutkörperchen auf; und Milz- und Leberschwellung mit Ikterus werden ja bei Hämoglobinurieanfällen oft beobachtet, was dafür spricht, dass Leber und Milz auch bei diesen Zuständen dieselbe Rolle spielen. Senator hat den Prozess in folgender Weise zu erklären versucht. Ist der Zerfall von Blutkörperchen gering, so nehmen Leber und Milz die Zerfallsprodukte auf; das freigewordene Blutkörpereiweiss wird als fremdes Eiweiss durch die Nieren eliminiert, wodurch vorübergehende Albuminurie zustande kommt; erst bei hochgradiger Hämolyse tritt Hämoglobinurie ein, weil Leber und Milz nicht alles Hämoglobin aufzunehmen vermögen. Senator hat weiter darauf aufmerksam gemacht, dass ein Teil von Albuminuriefällen, die nach kalten Bädern auftreten, wahrscheinlich als latente Fälle von paroxysmaler Hämoglobinurie anzusehen sind. Eine Stütze für diese Ansicht sind Kumagais und Inoues Beobachtungen, dass bei Meta- und Tertiärluetikern in einem Teil der Fälle, deren Blut Donath-Landsteinersche Reaktion gab, ein kaltes Fussbad Hämoglobinurie verursachte, in anderen Fällen nur Albuminurie. In diesem Zusammenhang kann auch Rosenbachs Beobachtung zitiert werden, dass der Hämoglobinurie bei den Anfällen mitunter Albuminurie vorangeht. Es scheint also wahrscheinlich zu sein, dass bei den frustranen Anfällen wirklich Hämolyse stattfindet, wenngleich gelinderer Art; dass sie im vorliegenden Falle recht un-



bedeutend gewesen sein dürfte, würde man daraus schliessen können, dass weder Ikterus noch Milzvergrösserung beobachtet werden konnte.

Senator erwähnt, dass der Urin bei den Anfällen oft reichlich Kalziumoxalat-Kristalle enthält; es verdient angedeutet zu werden, dass es sich so auch bei den hier besprochenen frustranen Anfall verhielt.

Um zu ergründen, ob Cholesterin per os gegeben dieselbe Wirkung wie Injektionen hat, erzeugte ich am 2. 2. nach Cholesterinbehandlung per os einen 3. Anfall, der völlig typisch verlief. Es scheint mir von Interesse zu sein, dass sogar die Urinportion, die Patient schon wenige Minuten nach beendeter Abkühlung gab, Hämoglobin enthielt und ausserdem noch ein besonders charakteristisches Sediment feinkörniger Abgüsse der geraden Nierenkanälchen, so dicht zusammenliegend, dass das Bild stark an die Anordnung der Kanälchen in einem mikroskopischen Schnitte aus dem Nierenmark erinnerte, sowie dass die Blutprobe, die 45 Minuten nach der Abkühlung entnommen wurde, ein rubinrotes Serum absetzte; es glückte also in diesem Falle, die Hämoglobinämie nachzuweisen.

Natürlicherweise war von grossem Interesse, zu untersuchen, ob sich in diesem Falle das Donath-Landsteinersche Autolysin nachweisen liesse, und wie sich dieses näher verhielt. Deshalb untersuchte ich das Blut des Patienten 8 verschiedene Male, teils vor, während und nach der Cholesterinbehandlung. Ehe ich näher auf das Resultat eingehe, dürfte es angezeigt sein, die Versuchstechnik zu beschreiben.

Das Blut (10—20 ccm) wurde dem Patienten durch Venenpunktion am Arme entnommen, wobei die Stasenbinde so lose als möglich angelegt wurde. Die Spritze und die Kanüle wurden unmittelbar vorher mit physiologischer Kochsalzlösung von 37° C ausgespült. Das Sammeln des Blutes erfolgte teils in Zentrifugalröhrchen, die in Wasser von 37° C gehalten wurden, teils in einem Kolben mit Glasperlen, ebenfalls auf 37° C erwärmt. Durch Schütteln mit den Glasperlen wurde das Blut unmittelbar defibriniert; auf dem Transport vom Krankensaal zum Laboratorium wurde einer Abkühlung dadurch vorgebeugt, dass Kolben und Zentrifugalröhrchen in 37° Wasser gesteckt getragen wurden. Das Zentrifugalröhrchen wurde in den Thermostaten gesetzt, so dass das Blut bei 37° C koagulieren konnte. Ein Teil des Serums wurde durch halbstündige Erwärmung bis 56° C inaktiviert. Das defibrinierte Blut wurde mit einer, auf 37° erwärmten Pipette aus dem Glaskolben in ein ebenfalls auf 37° C erwärmtes Zentrifugenröhrchen überführt und danach stark zentrifugiert. Das Serum wurde abpipettiert und die Blutkörperchen 3 Mal in 37° Kochsalzlösung gewaschen; die Zentrifugierung erfolgte jedesmal, um Abkühlung zu vermeiden, schnell. Aus den gewaschenen und sonach von Serum befreiten Blutkörperchen wurde eine 10proz. Emulsion in physiologischer Kochsalzlösung hergestellt. Alle Pipetten, Röhrchen usw., die bei der Vorarbeit mit dem Blute zur Anwendung



kamen, wurden, wie das Serum und die Blutkörperchenemulsion, so weit als möglich bei 37° C verwahrt; die Zimmertemperatur im Laboratorium war ausserdem recht hoch, einige Grade über 20° C.

Auf ganz dieselbe Weise wurde Blut von einem normalen Individuum entnommen und in gleicher Weise behandelt. Serum- und Blutkörperchenemulsion vom Hämoglobinuriker wurden danach gemischt und erst ½ Stunde in Eiswasser im Eisschrank gesetzt, darauf 2 Stunden in den Thermostat bei 37° C; gleichzeitig erfolgte Kontrollprobe ohne vorhergehende Abkühlung sowie mit Normalserum. Die Anordnung der Versuche dürfte am besten aus nachstehendem Versuchsprotokoll ersichtlich sein (siehe Tabelle IV).

Tabelle IV.

S.H. = Serum vom Hämoglobinuriker.
S.N. = Serum vom normalen Individuum.
E.E.H. = 10 proz. Emulsion aus den Erythrozyten des Hämoglobinurikers in physiologischer Kochsalzlösung.
E.E.N. = 10 proz. Emulsion aus den Erythrozyten des normalen Individuums in physiologischer Kochsalzlösung.
NaCl = Physiologische Kochsalzlösung.

16. 11.							Hämolyse
0,2 S.H.	+ 0,1 NaCl	+ 0,1 E.E.H.	½ Std.	0°,	2 Std.	37°	+++
0,2 „	+ 0,1 „	+ 0,1 E.E.N.	½ „	0°,	2 „	37°	+++
0,2 „	+ 0,1 S.N.	+ 0,1 E.E.H.	½ „	0°,	2 „	37°	+++
0,2 „	+ 0,1 „	+ 0,1 E.E.N.	½ „	0°,	2 „	37°	+++
0,2 S.N.	+ 0,1 NaCl	+ 0,1 E.E.H.	½ „	0°,	2 „	37°	—
0,2 Inakt. S.H.	+ 0,1 „	+ 0,1 „	½ „	0°,	2 „	37°	—
0,2 „	+ 0,1 S.N.	+ 0,1 „	½ „	0°,	2 „	37°	++
0,2 „	+ 0,1 Inakt. S.N.	+ 0,1 „	½ „	0°,	2 „	37°	—
0,2 S.H.	+ 0,1 S.N.	+ 0,1 „	direkt			37°	—
0,2 „	+ 0,1 „	+ 0,1 E.E.N.	„			37°	—

Die Donath-Landsteinersche Reaktion fiel also sowohl mit den Blutkörperchen des Patienten, wie mit denen des normalen Individuums positiv aus, mit und auch ohne Zusatz von Normalserum. Wurde das Serum des Patienten inaktiviert, so musste aktives Normalserum, also Komplement, zugesetzt werden, um positive Reaktion erhalten zu können. Die Kontrollproben, teils ohne vorherige Abkühlung, teils mit Normalserum und den Blutkörperchen des Patienten, fielen negativ aus. Das Serum des Patienten enthielt demnach sowohl Ambozeptor als auch Komplement. Dieselbe Anordnung wurde bei 7 anderen Versuchen wiederholt: am 22. 11. während des zweiten Teils des Anfalls (das Blut wurde 4 Stunden nach der Abkühlung entnommen); am 5. 12. während Cholesterinbehandlung; am 11.12. nach beendeter Behandlung; am 12.12. während des frustranen Anfalls (nicht ganz 4 Stunden nach der Abkühlung); am 11. 1. in der Freizeit und endlich am 2. 2. während des Anfalls, teils 10, teils 45 Minuten nach der Abkühlung. Bei allen diesen Versuchen, ausgenommen der letztgenannte, auf den ich später zurückkommen werde, fiel die Donath-Landsteinersche Reaktion stark positiv aus. Da das Versuchsprotokoll dem eben angeführten fast ganz



gleich ist, will ich nicht durch Ausführung in extenso Platz verschwenden, sondern nur die Verschiedenheiten herausheben. Aus dem Protokoll vom 5. 12. sei folgendes angeführt:

1) 0,2 S.H.	+ 0,1 NaCl	+ 0,1 E.E.H.	1/2 Std. 0°;	2 Std. 37°	+++
2) 0,2 „	+ 0,1 S N.	+ 0,1 „	1/2 „ 0°;	2 „ 37°	schwach +
3) 0,4 „	+ 0,1 NaCl	+ 0,1 „	1/2 „ 0°;	2 „ 37°	+++
4) 0,4 „	+ 0,1 S.N.	+ 0,1 „	1/2 „ 0°;	2 „ 37°	schwach +
5) 0,2 „	+ 0,1 Inakt. S.N.	+ 0,1 „	1/2 „ 0°;	2 „ 37°	+

„Normalserum", das dieses Mal von einem Patienten mit Myokarditis und gelinder Arteriosklerose entnommen war, hatte deutlich hemmenden Einfluss auf die Hämolyse. Während in den Röhrchen, wo kein Normalserum zugesetzt wurde, die Hämolyse vollständig war, so dass der Inhalt der Röhrchen aus einer klaren, rubinroten Lösung, ohne Reste von Blutkörperchen, bestand, erfolgte in Röhrchen 2 und 4, wo Normalserum zugesetzt wurde, nur unbedeutende Hämolyse; die Flüssigkeit war schwach rot gefärbt, mit einem Bodensatz von Blutkörperchen. Möglicherweise befanden sich in diesem Serum antiklomplementäre Körper, die den von Kumagai und Inoue nachgewiesenen glichen; mit Hinsicht auf Ransoms und Noguchis Untersuchungen wäre die Möglichkeit denkbar, dass das Serum infolge seines hohen Cholesteringehalts hemmend auf die Hämolyse gewirkt hat; leider hatte ich keine Gelegenheit, diesen Umstand zu untersuchen, weil Patient kurz danach das Krankenhaus verliess. Seitdem dieses geschrieben wurde, haben inzwischen Bacmeister und Henes Untersuchungen über den Cholesteringehalt im Blut bei verschiedenen Krankheitszuständen publiziert. Es ist interessant, dass sie u. a. bei Arteriosklerose eine Zunahme des Cholesteringehalts gefunden haben, was möglicherweise dafür spricht, dass die kürzlich erwähnte Annahme richtig ist.

Um das Autolysin nachzuweisen, kann man nach Naegeli auch so verfahren, dass man erst die Mischung von Blutkörperchen und inaktiviertem Serum abkühlt und erst dann das komplementhaltige Serum zusetzt und auf 37° C erwärmt. Mir glückte es jedoch nicht, auf diese Weise Hämolyse zu erhalten, was aus nachfolgendem Protokollauszug aus der Versuchsserie vom 22. 11. hervorgeht:

0,2 Inakt. S.H. + 0,1 E.E.H. 1/2 Std. Eis; Zusatz von 0,1 S.N. bei Zimmertemp.; Erwärmung auf 37° C 2 Std. — 0 Hämolyse
0,2 Inakt. S.H. + 0,1 S.N. + 0,1 E E.H. 1/2 Std. Eis; 2 Std. 37° — +++

Dasselbe Resultat ergab sich auch bei den Versuchen vom 2. 2. (siehe Tabelle VI), wobei jedoch die Mischung vor dem Zusetzen des Komplements 15 Minuten im Thermostat verwahrt wurde. Die Erklärung hierfür liegt in dem von Meyer und Emmerich, sowie Moro und Noda nachgewiesenen Umstand, dass die bei Abkühlung eingetretene Bindung von Ambozeptoren und Blutkörperchen bei gelinder Erwärmung sehr leicht dissoziiert, falls kein Komplement zugegen ist; bei Vor-



handensein von Komplement kann dagegen Dissoziation nicht zustande kommen, weil die Wirkung des Komplements eine beinahe momentane ist. Nach **Moss** entsteht ohne Vorhandensein von Komplement überhaupt keine Bindung von Blutkörperchen und Ambozeptor. Die erwähnte **Naegeli**sche Methode, das Autolysin nachzuweisen, dürfte deshalb nur glücken, wenn das Zusetzen von Komplement in Kälte erfolgt.

Um zu ergründen, welcher Abkühlungsgrad erforderlich sei, um Bindung von Ambozeptoren und Blutkörperchen herbeizuführen, wurden folgende Versuche angestellt:

Tabelle V.

Datum						Hämolyse
11. 1.	1) 0,2 S.H.	+ 0,1 NaCl	+ 0,1 E.E.H.	½ Std. Eis,	2 Std. 37°	+++
	2) 0,2 S.N.	+ 0,1 „	+ 0,1 „	½ „ „	2 „ 37°	—
	3) 0,2 S.H.	+ 0,1 S.N.	+ 0,1 „	½ „ „	2 „ 37°	+++
	4) 0,2 „	+ 0,1 NaCl	+ 0,1 „	½ „ 9°,	2 „ 37°	+
	5) 0,2 S.N.	+ 0,1 „	+ 0,1 „	½ „ 9°,	2 „ 37°	—
	6) 0,2 S.H.	+ 0,1 S.N.	+ 0,1 „	½ „ 9°,	2 „ 37°	+
	7) 0,2 „	+ 0,1 NaCl	+ 0,1 „	½ „ 10°,	2 „ 37°	—
	8) 0,2 S.N.	+ 0,1 „	+ 0,1 „	½ „ 10°,	2 „ 37°	—
	9) 0,2 S.H.	+ 0,1 S.N.	+ 0,1 „	½ „ 10°,	2 „ 37°	—
	10) 0,2 „	+ 0,1 NaCl	+ 0,1 „	½ „ 15°,	2 „ 37°	—
	11) 0,2 S.N.	+ 0,1 „	+ 0,1 „	½ „ 15°,	2 „ 37°	—
	12) 0,2 S.H.	+ 0,1 S.N.	+ 0,1 „	½ „ 15°,	2 „ 37°	—
2. 2.	18) 0,2 „	+ 0,1 NaCl	+ 0,1 „	½ „ 6-7°,	2 „ 37°	+++
	19) 0,2 „	+ 0,1 S.N.	+ 0,1 „	½ „ 6-7°,	2 „ 37°	+++
	20) 0,2 „	+ 0,1 NaCl	+ 0,1 „	½ „ 10-11°,	2 „ 37°	—
	21) 0,2 „	+ 0,1 S.N.	+ 0,1 „	½ „ 10-11°,	2 „ 37°	—

Eine Temperatursenkung von 9° erwies sich also als hinreichend, um Bindung von Ambozeptoren und Blutkörperchen herbeizuführen.

Das Versuchsprotokoll vom 2. 2. (Tabelle VI) scheint mir von gewissem Interesse, was seine Wiedergabe rechtfertigt. Wie vorher erwähnt, wurde das Blut diesmal während des Anfalles entnommen, teils 10 (I), teils 45 Minuten (II) nach der Abkühlung. Das Serum von I (= S.H. I) war normal gelb gefärbt, das Serum II (= S.H. II) dagegen stark rubinrot.

Tabelle VI.

2. 2.					Hämolyse
1) 0,2 S.H. I	+ 0,1 NaCl	+ 0,1 E.E.H. I	½ Std. Eis,	2 Std. 37°	+++
2) 0,2 „	+ 0,1 „	+ 0,1 „		direkt 37°	—
3) 0,2 „	+ 0,1 S.N.	+ 0,1 „	½ „ „	2 Std. 37°	+++
4) 0,2 S.N.	+ 0,1 NaCl	+ 0,1 „		direkt 37°	—
5) 0,2 S.H. I	+ 0,1 „	+ 0,1 E.E.N.		„ 37°	—
6) 0,2 Inakt. S.H. I	+ 0,1 „	+ 0,1 E.E.H. I	½ „ „	15 Min. 37°	—
			Zusatz 0,1 S.N.,	2 Std. 37°	—
7) 0,2 „	+ 0,1 S.N.	+ 0,1 E.E.H. I	½ Std. Eis,	2 „ 37°	++
8)	0,1 NaCl	+ 0,1 „	½ „ „	2 „ 37°	—
9)	0,1 S.N.	+ 0,1 „	½ „ „	2 „ 37°	—
10) 0,2 S.H. Zimmertemp.	+ 0,1 NaCl	+ 0,1 „	½ „ „	2 „ 37°	+
11) 0,2 „	+ 0,1 S.N.	+ 0,1 „	½ „ „	2 „ 37°	++
12) 0,2 S.H. II	+ 0,1 NaCl	+ 0,1 E.E.H. II	½ „ „	2 „ 37°	+ ?
13) 0,2 „	+ 0,1 „	+ 0,1 „		direkt 37°	—
14) 0,2 „	+ 0,1 S.N.	+ 0,1 „	½ „ „	2 Std. 37°	+++
15) 0,2 „	+ 0,1 NaCl	+ 0,1 E.E.N.		direkt 37°	—
16)	0,1 „	+ 0,1 E.E.H. II	½ „ „	2 Std. 37°	—
17)	0,1 S.N.	+ 0,1 „	½ „ „	2 „ 37°	—



Versuche 1—3 sind die gewöhnliche Donath-Landsteinersche Reaktion. Nr. 4 zeigt, dass das angewandte Normalserum kein Isolysin enthielt. Wie vorher erwähnt, haben Matsuo und Moss gezeigt, dass Serum der Hämoglobinuriker mitunter auch Isolysine enthält; solche finden sich, gemäss Versuch 5, nicht im vorliegenden Falle. Versuche 6 und 7 wurden bereits im Zusammenhang mit der Frage über Dissoziation der Bindung von Ambozeptoren und Blutkörperchen erörtert. Pringsheim fand, dass die Blutkörperchen beim Anfall mit Ambozeptoren geladen waren, so dass sie bei Zusatz von Komplement (ohne Zusetzen von Serum des Hämoglobinurikers) gelöst wurden. Versuche 8 und 9, 16 und 17 zeigen, dass dem im vorliegenden Fall nicht so war; das ist meines Erachtens auch nicht zu erwarten, denn wenn auch die Blutkörperchen in vivo mit Ambozeptoren geladen sind, dissoziiert diese Bindung wahrscheinlich, wenn die Blutkörperchen mit einer 37° Kochsalzlösung zentrifugiert werden. Bei den Versuchen 10 und 11 verwendete ich Serum, das ich durch Koagulieren des Blutes bei Zimmertemperatur erhalten hatte, während alle anderen Versuche mit Blut ausgeführt wurden, das, nach der von Hymans van den Bergh und Rosin empfohlenen Versuchsanordnung, bei 37° koagulieren durfte. Die Hämolyse fiel schwach positiv aus, wurde aber nach Zusatz von Komplement vollständig, was dafür zu sprechen scheint, dass das Komplement, wenn das Blut bei Zimmertemperatur koagulieren darf, vielleicht in irgendeiner Weise Schaden leidet.

Versuch 12 ist der einzige, wo die Donath-Landsteinersche Reaktion nicht völlig deutlich war. Das bei diesem Fall verwendete Blut wurde unter einem Anfall entnommen, als deutlich Hämoglobinämie und somit Voraussetzung für Komplementmangel bestand. Dass Komplementmangel auch die wirkliche Ursache der unsicheren Reaktion war, zeigt Versuch 14; mit Zusatz von Komplement trat volle Hämolyse ein. Es mag sonderbar erscheinen, dass ein ähnlicher Komplementmangel nicht bei den beiden vorhergehenden Anfällen beobachtet werden konnte. Hier ist jedoch zu beachten, dass bei diesen beiden Versuchen das Blut erst entnommen wurde, nachdem der Anfall nahezu vorüber war (4 Stunden nach der Abkühlung), wo möglicherweise schon eine Regeneration des Komplements eingetreten war.

Ueber das Verhalten des Hämoglobinurikerblutes zu Kohlensäure konnte ich eingehende Untersuchung leider nicht ausführen. Am 5. 12. wurde indessen folgender Versuch angestellt: Schalen mit defibriniertem Blut wurden 2 Stunden in eine Glasglocke gesetzt, in der durch Kreide und Schwefelsäure reichliche Kohlensäure entwickelt wurde; Hämolyse kam hierbei jedoch nicht zustande.

Es ist seit langem bekannt, dass Cholesterin bei Versuchen in vitro bei Saponin, Kobralezithid und Olivenöl hemmend auf die Hämolyse wirkt. Ueber das Verhalten des Cholesterins bei Donath-Landsteiners Re-

aktion habe ich dagegen keine Angaben finden können. Da diese Frage aber von einer gewissen Bedeutung zu sein scheint, vielleicht auch für eine erfolgreiche Therapie, wurde eine Serie von Versuchen angestellt, um möglicherweise zu einer Ansicht hierüber zu kommen.

Tabelle VII.

Datum	1/2 Stunde 0°, 2 Stunden 37°.	Hämolyse
22. 11.	0,2 S.H. + Cholesterin in Substanz + 0,1 E.E.H.	+++
	0,2 „ + „ „ + 0,1 S.N. + 0,1 E.E.N.	+++
	0,2 „ + 0,1 1 proz. Chol.-Emuls. in NaCl + 0,1 S.N. + 0,1 E.E.N.	++
	0,2 „ + 0,1 10 „ „ „ „ + 0,1 „ + 0,1 „	+ ?
	0,2 „ + 0,1 NaCl + 0,1 S.N. + 0,1 E.E.N.	+++
5. 12.	0,2 „ + 0,1 1 proz. Chol.-Emuls. in NaCl + 0,1 S.N. + 0,1 E.E.H.	+
	0,2 „ + 0,1 10 „ „ „ „ + 0,1 „ + 0,1 „	—
22. 11.	0,2 S.N. + 0,1 Chol.-Lösung in Oel + 0,1 E.E.N.	—
	0,2 „ + 0,1 Oel + 0,1 E.E.N.	—
	0,2 S.H. + 0,1 Chol.-Lösung in Oel + 0,1 E.E.N.	+++
5. 12.	0,2 „ + 0,3 NaCl + 0,1 S.N. + 0,1 E.E.H.	+
	0,2 „ + 0,1 kolloid. Chol.-Lös. + 0,2 NaCl + 0,1 S.N. + 0,1 E.E.H.	+ ?
	0,2 „ + 0,2 „ „ + 0,1 „ + 0,1 „ + 0,1 „	—
	0,2 „ + 0,3 „ „ + 0,1 S.N. + 0,1 E.E.H.	—
6. 12.	0,2 „ + 0,3 NaCl + 0,1 E.E.H.	+
	0,2 „ + 0,1 kolloidale Chol.-Lösung + 0,2 NaCl + 0,1 E.E.H.	+ ?
	0,2 „ + 0,2 „ „ + 0,1 „ + 0,1 „	—
	0,2 „ + 0,3 „ „ + 0,1 E.E.H.	—
11. 12.	0,2 „ + 0,2 NaCl + 0,1 E.E.H.	++
	0,2 „ + 0,1 kolloidale Chol.-Lösung + 0,1 E.E.H.	+
	0,2 „ + 0,2 „ „ + 0,1 „	—
	0,2 „ + 0,3 „ „ + 0,1 „	—
	0,2 „ + 0,3 NaCl + 0,1 E.E.H.	++
12. 12.	Im Detail mit dem 11. 12. übereinstimmend.	

Cholesterin in Substanz hatte auf die Reaktion keinen Einfluss, was auch nicht zu erwarten war. Cholesterin in Kochsalzlösung aufgeschlämmt, hatte möglicherweise einen gewissen Einfluss; dies konnte, wie denkbar, darauf beruhen, dass das aufgeschlämmte Cholesterin beim Niedersinken auf den Boden des Röhrchens die roten Blutkörperchen mit sich zog und sie rein mechanisch vor dem Serum schützte. Darum war es am geeignetsten, eine Cholesterinlösung anzuwenden. Die Stoffe, in denen Cholesterin löslich ist, haben jedoch im allgemeinen selbst hämolytische Wirkung, was ja leicht erklärlich ist, da das Stroma der Blutkörperchen zum grossen Teil aus Cholesterin und diesem nahestehenden Substanzen besteht. In gewissem Grade ist Cholesterin in Oel löslich; doch diese Lösung ist ungeeignet, da eine Mischung von Oel und Serum unausführbar ist. Im Organismus kommt das Cholesterin wahrscheinlich wohl als kolloidale Lösung vor. Will man in vitro so viel als möglich die Verhältnisse in vivo nachahmen, so müsste man sich einer solchen Lösung bedienen. Porges und Neubauer haben eine Methode für Erlangung von kolloidalem Cholesterin beschrieben, die ich angewandt habe. Man macht sich eine Lösung von Mercks Cholesterin in Azeton, die man vorsichtig tropfenweis in physiologische Kochsalzlösung giesst; durch Abdunsten im Wasserbad bei gelinder Wärme entfernt man das Azeton,



während das Cholesterin in feiner Suspension zurückbleibt. Durch wiederholtes Zusetzen von Cholesterinazeton und Abdunstungen erhält man schliesslich eine opalisierende Suspension, die durch einen Filter geht. Die Methode ist jedoch sehr schwer zu handhaben; wird das Cholesterin nicht jedesmal in sehr geringen Mengen zugesetzt, so sammelt es sich in Flocken; dasselbe geschieht ebenfalls, wenn beim Abdunsten zu hohe Temperatur angewendet wird. Deshalb ist es schwer, eine einigermassen konzentrierte Suspension zu bekommen; Porges und Neubauer arbeiteten mit einer 0,2 proz., ich benutzte eine schwächere, ungefähr 0,1 proz.

Die Versuchsresultate sind aus Tabelle VII ersichtlich. Bei 4 verschiedenen Versuchen zeigte es sich, dass ein Zusatz von 0,1 ccm dieser eben erwähnten Suspension auf die Hämolyse einen hemmenden Einfluss hatte; bei Zusatz von 0,2 und 0,3 ccm fiel Donath-Landsteiners Reaktion negativ aus. Mit Kochsalzlösung, versetzt mit Azeton ohne Cholesterin (die Lösung wurde in der vorerwähnten Weise abgedunstet), wurden Kontrollproben ausgeführt; es zeigte sich, dass sie ohne Einfluss auf die Reaktion war. Bei diesen Versuchen entnommenes Serum, also unter der Cholesterinbehandlung, enthielt mit grösster Wahrscheinlichkeit einen vermehrten Cholesteringehalt; dieser war jedoch, wie aus den Versuchen hervorgeht, an sich nicht hinreichend, um die Hämolyse zu hemmen.

Da ja die Angaben über die Resistenz der Blutkörperchen sehr wechselnd sind, schien es von Interesse, zu untersuchen, wie es sich im vorliegenden Falle damit verhielt. Was zunächst die Resistenz bei mechanischen Eingriffen betrifft, so wurde diese durch Schütteln mit Glasperlen erprobt. Ein Unterschied zwischen normalen und den Blutkörperchen des Hämoglobinurikers war hierbei nicht bemerkbar; die nach kurzem Schütteln eintretende Hämolyse war in beiden Fällen gleich.

Nach Meyer und Emmerich sind die Blutkörperchen bei paroxysmaler Hämoglobinurie gegen Temperaturschwankungen weniger resistent als normale; dasselbe wird später von mehreren Verfassern als etwas besonders Charakteristisches der paroxysmalen Hämoglobinurie hervorgehoben. Mehrere Male wurden die Versuche von Meyer und Emmerich nachgemacht; teils wurde eine Blutkörperchenemulsion 2—4 Stunden in Eiswasser abgekühlt und darauf im Thermostat erwärmt (siehe Tabelle VIII), teils wurde eine Blutkörperchenemulsion 5—15 Minuten auf 53° C erwärmt, in Eiswasser $^1/_2$ Stunde abgekühlt und danach im Thermostat erwärmt (siehe Tabelle IX). Bei 8 Versuchen, nach der Versuchsanordnung — 2 bis 4 Stunden Eiswasser und danach Thermostat — trat bei Blutkörperchen des Hämoglobinurikers keinmal Hämolyse ein, dagegen aber zweimal in der Kontrollprobe mit Blutkörperchen, die in dem einen Falle (am 5. 12.) von einem Patienten mit Myokarditis und gelinder Arteriosklerose, im anderen Falle (am 11. 12.) von einem Patienten in der Konvaleszenz nach Paratyphus stammten.



Tabelle VIII.

Datum						Hämolyse
16. 11.	E.E.H.	2 Std.	Eis,	2 Std.	37°	—
	E.E.N.	2 „	„	2 „	37°	—
22. 11. Unterm Anfall	E.E.H.	3 „	„	2 „	37°	—
	E.E.N.	3 „	„	2 „	37°	—
5. 12. Unter der Cholesterinbehandl.	E.E.H.	3 „	„	2 „	37°	—
	E.E.N.	3 „	„	2 „	37°	+
	E.E.H.	4 „	„	2 „	37°	—
	E.E.N.	4 „	„	2 „	37°	+
6. 12.	E.E.H.	3 „	„	2 „	37°	—
	„	4 „	„	2 „	37°	—
11. 12. Nach der Cholesterinbehandl.	„	3 „	„	2 „	37°	—
	E.E.N.	3 „	„	2 „	37°	+
12. 12. Unter frustranem Anfall	E.E.H.	3 „	„	2 „	37°	—
11. 1.	„	4 „	„	2 „	37°	—
	E.E.N.	4 „	„	2 „	37°	—
2. 2.	E.E.H. I	3 „	„	2 „	37°	—
	E.E.H. II	3 „	„	2 „	37°	—
	E.E.N.	3 „	„	2 „	37°	—

Bei der anderen Versuchsanordnung (5—15 Minuten Wasserbad 53° C, Eiwasser ½ Stunde, Thermostat 2 Stunden) wurden die Resultate etwas wechselnder. Sie sprechen jedoch entschieden gegen eine Resistenzverminderung bei den Blutkörperchen des Hämoglobinurikers.

Tabelle IX.

Datum								Hämolyse
16. 11.	E.E.H.	5 Min.	53°,	½ Std.	Eis,	2 Std.	37°	+
	E.E.N.	5 „	53°,	½ „	„	2 „	37°	++
22. 11. Unterm Anfall	E.E.H.	5 „	53°,	½ „	„	2 „	37°	+
	E.E.N.	5 „	53°,	½ „	„	2 „	37°	+
5. 12. Unter d. Cholesterinbehandl.	E.E.H.	5 „	53°,	½ „	„	2 „	37°	—
	E.E.N.	5 „	53°,	½ „	„	2 „	37°	+
6. 12.	E.E.H.	5 „	53°,	½ „	„	2 „	37°	—
11. 12. Nach d. Cholesterinbehandl.	„	5 „	53°,	½ „	„	2 „	37°	+
	E.E.N.	5 „	53°,	½ „	„	2 „	37°	+
12. 12. Unter frustranem Anfall	E.E.H.	5 „	53°,	½ „	„	2 „	37°	+
11. 1. Während der Freizeit	„	5 „	53°,	½ „	„	2 „	37°	—
	E.E.N.	5 „	53°,	½ „	„	2 „	37°	—
	E.E.H.	10 „	53°,	½ „	„	2 „	37°	+?
	E.E.N.	10 „	53°,	½ „	„	2 „	37°	++
	E.E.H.	15 „	53°,	½ „	„	2 „	37°	+
	E.E.N.	15 „	53°,	½ „	„	2 „	37°	++
2. 2. Unterm Anfall	E.E.H. I	10 „	53°,	½ „	„	2 „	37°	++
	E.E.H. II	10 „	53°,	½ „	„	2 „	37°	++
	E.E.N.	10 „	53°,	½ „	„	2 „	37°	++
	E.E.H. I	15 „	53°,	½ „	„	2 „	37°	++
	E.E.H. II	15 „	53°,	½ „	„	2 „	37°	++
	E.E.N.	15 „	53°,	½ „	„	2 „	37°	++

Die Kontrollblutkörperchen wurden teils von Patienten mit folgenden Krankheiten entnommen: Ulcus ventriculi in voller Konvaleszenz (16. 11.), Tumor cerebri (22. 11.), Myokarditis, leichte Arteriosklerose (5. 12.), Paratyphus B in Konvaleszenz (11. 12.), dito (12. 12.), Typhoidfieber in voller Konvaleszenz (11. 1.); teils von mir selbst (2. 2.). Einen Unterschied in der Resistenz der Blutkörperchen während Freizeit, Anfall und Cholesterinbehandlung kann man nicht mit Sicherheit aus den Versuchen ersehen. Es dürfte also sehr fraglich sein, ob die Resistenzverminderung

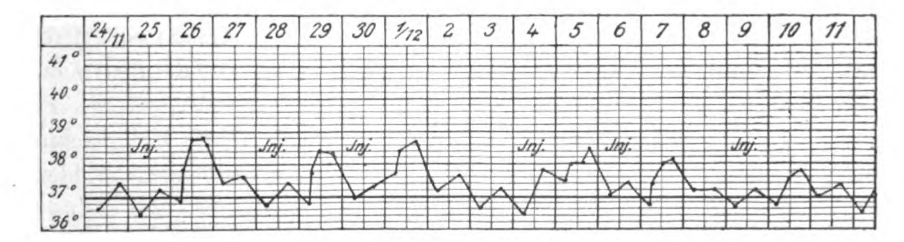
bei Temperaturschwankungen wirklich so konstant ist, wie bisher angenommen wurde.

Die Resistenz gegen hypotone Salzlösungen wurde sechs verschiedene Male geprüft, in der Weise, dass je 1 ccm Kochsalzlösung der Konzentration in 0,3, 0,35, 0,4 usw. bis 0,7 pCt. je 0,1 ccm gewaschene Erythrozyten zugesetzt wurden. Bei fünf von den Versuchen war das Resultat dasselbe; in der Konzentration 0,3 pCt. trat schnell Hämolyse ein, die schon nach 1—2 Minuten vollständig war; in der Konzentration 0,35 pCt. ebenfalls deutliche, wenngleich schwächere Hämolyse; in den übrigen von 0,4—0,7 pCt. auch nach mehreren Stunden keine Andeutung von Hämolyse. Die Kontrollproben mit anderen Blutkörperchen ergaben ganz das gleiche Resultat. Also auch gegen hypotone Salzlösungen konnte keine Verminderung in der Resistenz der roten Blutkörperchen bei paroxysmaler Hämoglobinurie beobachtet werden. Der sechste Versuch gab ein etwas abweichendes Resultat. Hier waren es Blutkörperchen, die beim Anfall am 2. 2., während die Hämoglobinämie vorhanden war, entnommen wurden. Sie gaben bei wiederholten Versuchen weder in 0,35 noch 0,3 proz. Kochsalzlösung deutliche Hämolyse, auch nach einigen Minuten nicht. Auch mit destilliertem Wasser erfolgte nach einigen Minuten keine Hämolyse. Diese Blutkörperchen zeigten also deutlich eine erhöhte Resistenz gegen hypotone Salzlösungen, dagegen verhielten sie sich gegen Temperaturveränderungen ebenso wie die Kontrollblutkörperchen. Meyer und Emmerich haben gezeigt, dass die mit Ambozeptoren geladenen Blutkörperchen erhöhte Resistenz gegen Saponin haben. Da die betreffenden Blutkörperchen während eines Anfalls entnommen wurden, wäre es denkbar, dass die Resistenzzunahme auf einer Bindung von Ambozeptoren und Blutkörperchen beruhte. Die Blutkörperchen sind jedoch zu wiederholten Malen mit warmer Kochsalzlösung gewaschen worden und bei dieser Behandlung hätte die Bindung von Ambozeptor und Erythrozyten dissoziiert werden müssen; dass übrigens diese Bindung nicht vorhanden war, geht aus den Versuchen 16 und 17 in Tabelle VI hervor. Demnach kann diese Erklärung für die Resistenzzunahme nicht richtig sein. Es wäre ja denkbar, dass die Resistenzzunahme auch nach Dissoziation bestehen bleibt, dass dem aber nicht so ist, haben Meyer und Emmerich gezeigt; Blutkörperchen, an Ambozeptoren gebunden, zeigten erhöhte Resistenz, verhielten sich aber nach Entfernung des Ambozeptors, durch Waschen in warmem Kochsalz, gegen Saponin wie normale Blutkörperchen. Nach Moss haben die verschiedenen roten Blutkörperchen derselben Person gegen hypotone Salzlösungen ungleiche Resistenz; es kann nämlich mitunter beobachtet werden, dass einzelne Blutkörperchen schon in 0,6 proz. Kochsalzlösung aufgelöst werden. Moss nimmt an, dass bei Anfällen vor allem die gegen hypotone Salzlösungen am wenigsten resistenten Blutkörperchen zerstört werden, während die mehr resistenten erhalten bleiben. „Wenn



diese Theorie richtig ist", sagt Moss, „müsste ein Resistenzversuch kurz nach einem Anfall vermehrte Resistenz, eine längere Zeit danach normale Resistenz weisen." Das ist es ja eigentlich gerade, was durch die obigen Resistenzversuche nachgewiesen wurde, und möglicherweise lässt sich in Moss' Theorie eine plausible Erklärung für die beobachteten Resistenzzunahmen finden.

Da viel für die Berechtigung zu sprechen schien, Cholesterin in therapeutischer Absicht zu versuchen, erhielt der Patient eine solche Behandlung nach der von Pringsheim angewandten Methode: Sechs intramuskuläre Injektionen von 0,5 g Cholesterin in einer 10 proz. Aufschlämmung in physiologischer Kochsalzlösung. Die Cholesterinkristalle backen leicht zusammen, weshalb man eine ziemlich grobe Spitze anwenden muss, wenn die Injektion glücken soll. Patient bekam an den Tagen nach den Injektionen leichte Temperatursteigerungen (siehe beigefügte Kurve), die ihm übrigens kein Unbehagen verursachten; schmerzende Infiltrate, wie sie Pringsheim in seinem Falle hatte, entstanden nicht.



Pringsheim konnte 8 Tage nach einer solchen Injektion am Kaninchen an der Injektionsstelle keine Cholesterinkristalle nachweisen; daraus schliesst er, dass Cholesterin, auf diese Weise gegeben, resorbiert wird. Quantitative Bestimmung des Cholesteringehalts im Blut wurde im vorliegenden Falle nicht ausgeführt. Bürger und Beumer haben für diese quantitative Analyse eine Methode angegeben, sie war aber, als diese Versuche gemacht wurden, wie die vorerwähnten Untersuchungen von Bacmeister und Henes, noch nicht publiziert. Auf Grund der Beobachtungen Pringsheims und deshalb, dass nach den Injektionen keine Infiltrate entstanden, dürfte es sehr wahrscheinlich sein, dass das Cholesterin resorbiert wurde.

Nach beendeter Behandlung entstand infolge derselben Kälteeinwirkung, die vor der Behandlung einen typischen Anfall ausgelöst hatte, nur ein kurz dauernder frustraner Anfall ohne Hämoglobinurie. Es ist zwar seit langem bekannt, dass bei Hämoglobinurikern die Empfindlichkeit gegen Kälte bei verschiedenen Verhältnissen recht sehr wechselt, da man andererseits aber weiss, dass Cholesterin in vitro auf Donath-Landsteiners Reaktion hemmend wirkt, dürfte man der Cholesterinbehandlung wohl mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zuschreiben



können, dass der Anfall ein so gelinder wurde, besonders da Pringsheim mit derselben Versuchsanordnung zu demselben Resultat gekommen ist. Sein Patient bekam nach fünf Injektionen, im Anschluss an ein kaltes Fussbad, das vor der Behandlung einen schweren Anfall ausgelöst hatte, nur sehr kurz dauernde Hämoglobinurie und nach einer weiteren Injektion mit darauffolgendem gleichen Fussbad einen abortiven Anfall mit Frösteln, Temperatursteigerung, Leukozytose, aber ohne Hämoglobinurie. Aus obigen Versuchen mit Cholesterin in vitro scheint hervorzugehen, dass ein geringer Zusatz von Cholesterin auf Donath-Landsteiners Reaktion hemmend wirkt; bei grösserem Zusatz bleibt die Hämolyse aus. Analog hiermit dürfte man zu der Annahme geneigt sein, dass der Cholesteringehalt im Serum nach der Behandlung ausreichend war, um einigermassen hemmend auf die Hämolyse einzuwirken, aber nicht hinreichte, um sie völlig zu verhindern, und dass infolgedessen als Resultat der Kältewirkung ein frustraner Anfall eintrat. Unter solchen Verhältnissen hätte man erwarten dürfen, dass die Donath-Landsteinersche Reaktion bei den Versuchen in vitro am 11. und 12. 12. hätte schwächer ausfallen sollen als bei den anderen Gelegenheiten; dem war aber nicht so. Es wurde indessen schon vorher erwähnt, dass zwischen den Erscheinungen in vitro und in vivo eine volle Kongruenz nicht besteht. Nach der subjektiven Ansicht des Patienten war die Behandlung von guter Wirkung. Er fühlte sich nachher besser als gewöhnlich und setzte sich gelegentlich sogar einer Abkühlung aus, ohne einen Anfall zu bekommen. Erst 40 Tage nach der Behandlung stellte sich von neuem ein Anfall ein.

Vom 30. 1. bis 2. 2. erhielt Patient im ganzen 5 g Cholesterin per os in Emulsio oleosa. Die Behandlung hatte nicht die beabsichtigte Wirkung, denn am 2. 2. verursachte ein kaltes Handbad einen völlig typischen Anfall. Es ist jedoch stark in Zweifel zu ziehen, ob das Cholesterin in dieser Form vom Darmkanal resorbiert wurde. Pribram hat gezeigt, dass Cholesterin, in Olivenöl emulgiert, vom Darm resorbiert wird. Reicher hat dagegen gefunden, dass Cholesterin in Wasseremulsion so schlecht resorbiert wird, dass mehr als $^2/_3$ des Cholesterins sich in den Fäzes wiederfanden. Da Emulsio oleosa nur 30 pCt. Oel enthält, dagegen aber erheblich mehr Wasser, ist es wahrscheinlich, dass ein grosser Teil des Cholesterins den Darm passierte, ohne resorbiert zu werden, und dass infolgedessen der Cholesteringehalt im Blute nicht hinreichend vermehrt wurde, um hemmend auf die Hämolyse zu wirken.

Die Wassermannsche Reaktion war, wie oben erwähnt, vor der Cholesterinbehandlung positiv, nachher hingegen negativ; einen Monat nach beendeter Behandlung 50 pCt. Hemmung, sowie nach der Cholesterinbehandlung per os starke relative Hemmung. Wie bekannt, glaubte man einen gewissen Zusammenhang zwischen dem Lipoidgehalt im Serum und der Wassermannschen Reaktion zu finden und von diesem Gesichts-

punkt scheint die eben genannte Beobachtung auf ein gewisses Interesse rechnen zu können.

Röhmann hat die Vermutung ausgesprochen, dass eine relative Vermehrung des freien Cholesterins, auf Kosten des gebundenen, für Wassermann-positive Sera charakteristisch sei; nach Pighini würde eine positive Reaktion mit einer absoluten Vermehrung des Cholesteringehaltes überhaupt in Zusammenhang stehen. Andere dagegen haben die Reaktion mit einer Vermehrung des anderen Lipoidkörpers im Serum, nämlich dem Lezithin, in Verbindung gesetzt. Porges und Meyer haben bei Wassermanns Reaktion Lezithin statt „Antigen" angewendet. Peritz ist der Ansicht, dass bei Tabes und Paralysen eine konstante Vermehrung des Lezithingehalts im Serum zu finden ist, worauf die Wassermannsche Reaktion beruhen solle: nach Lezithininjektionen wird die Wassermannsche Reaktion negativ. Auch Onarelli hat gefunden, dass die Wassermannsche Reaktion nach Lezithininjektionen negativ wird. Das wird jedoch von Lesser bestritten, der zeigte, dass bei Gesunden und Syphilitikern kein Unterschied im Lezithingehalt des Serums besteht. Bürger und Beumer haben kürzlich eine Anzahl Sera auf den Gehalt an freiem und gebundenem Cholesterin, Cholesterinestern und Lezithin untersucht und dabei gefunden, dass die Wassermann-positiven Sera sich weder durch Vermehrung des Cholesterin- noch des Lezithingehalts auszeichnen. Was diese lipoiden Körper für eine Rolle spielen, scheint noch ungewiss zu sein; auf jeden Fall scheint die Beobachtung erwähnenswert, dass eine positive Wassermannsche Reaktion nach Cholesterininjektion negativ werden kann.

Der beschriebene Fall ist ein in jeder Hinsicht völlig typischer von paroxysmaler Hämoglobinurie. Mir erscheint es von Interesse, dass die von Meyer und Emmerich beschriebene Verschiebung im Blutbilde auch bei dem frustranen Anfall deutlich vorhanden war, was für die Richtigkeit der Ansicht zu sprechen scheint, dass auch bei diesen Umständen Hämolyse eintritt, obgleich das Hämoglobin nicht mit dem Urin ausgeschieden wird. Das Donath-Landsteinersche Autolysin konnte konstant im Blute des Patienten, ohne Zusatz von Komplement, nachgewiesen werden; im übrigen bestätigen die serologischen Versuche, was über das Autolysin bekannt ist. Dagegen war die von Meyer und Emmerich beschriebene Resistenzverminderung der roten Blutkörperchen gegen Temperaturschwankungen im vorliegenden Falle nicht vorhanden; übrigens hat auch gegen andere Einflüsse keine Resistenzverminderung konstatiert werden können. Eine weitere Stütze für die Berechtigung der Cholesterintherapie scheint mir durch den Nachweis erbracht zu sein, dass Cholesterin in vitro die Donath-Landsteinersche Reaktion hemmt. Was in diesem Falle den Effekt der Cholesterinbehandlung betrifft, so stimmt dieser vollständig mit dem von Pringsheim beschriebenen überein; die Kälteeinwirkung, die vor der Behandlung einen



typischen Anfall auslöste, verursachte nachher nur einen frustranen Anfall von kurzer Dauer. Es scheint nicht undenkbar, dass mit einer kräftigeren Cholesterinbehandlung ein Ausbleiben der Anfälle erreicht werden könnte. Schliesslich scheint die Beobachtung, dass die Wassermannsche Reaktion nach der Cholesterinbehandlung in diesem Falle negativ ausfiel, ein gewisses Interesse zu besitzen.

Literatur.

1) Bacmeister und Henes, Deutsch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 12. — 2) Barratt und Yorke, zit. nach Cooke. — 3) Brückner, Jahrb. f. Kinderheilk. 1911. — 4) Bürger und Beumer, Berl. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 3. — 5) Choroschilow, diese Ztschr. 1907. — 6) Chvostek, Ueber das Wesen der paroxysmalen Hämoglobinurie. 1894. — 7) Cooke, Amer. journ. of the med. sciences. 1912. Bd. 144. — 8) Czernecki, Wien. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 42. — 9) Donath, diese Ztschr. 1904. Bd. 52. — 10) Donath und Landsteiner, Münch. med. Wochenschr. 1904. — 11) Dieselben, diese Ztschr. 1906. Bd. 58. — 12) Dieselben, Zentralbl. f. Bakt. 1907. Bd. 45. — 13) Dressler, zit. nach Senator. — 14) Eason, zit. nach Isaac. — 15) Ehrlich, Charité-Ann. 1885. Bd. 10. — 16) Fejes, diese Ztschr. Bd. 72. — 17) Fejes und Kentzler, diese Ztschr. Bd. 71. — 18) Flensburg, Nord. med. arkiv. 1891. — 19) Francioni, Fol. haematol. 1910. Bd. IX. — 20) Glässner und Pick, Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. 1911. Bd. 9. — 21) Grafe, Deutsche med. Wochenschr. 1911. — 22) Grafe und Müller, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908. Bd. 59. — 23) Grimm, Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 4. — 24) Hymans van den Bergh, Berl. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 27. — 25) Derselbe, Berl. klin. Wochenschr. 1909. Nr. 35. — 26) Isaac, Schmidts Jahrb. 1911. Bd. 310. — 27) Krokiewicz, Wien. klin. Wochenschr. 1911. S. 487. — 28) Kyes, Berl. klin. Wochenschr. 1902 u. 1903. — 29) Kumagai und Inoue, Deutsche med. Wochenschr. 1912. — 30) Küssner, ref. nach Strümpell. 1904. — 31) Landsteiner und Leiner, Zentralbl. f. Bakt. 1905. Bd. 38. — 32) Lesser, Arch. f. Derm. u. Syph. 1912. Bd. 107. — 33) Matsuo, Deutch. Arch. f. klin. Med. 1912. Bd. 107. — 34) K. Meyer, Hofmeisters Beitr. 1908. Bd. 11. — 35) E. Meyer und Emmerich, Arch. f. klin. Med. 1909. Bd. 96. — 36) Meyerstein, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 105. — 37) Mohr, Berl. klin. Wochenschr. 1908. — 38) Moro, Noda, Benjamin, Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 11. — 39) Morgenrot und Reicher, Berl. klin. Wochenschr. 1907. Nr. 38. — 40) Moss, Fol. serolog. 1911. Bd. 7. — 41) Murri, zit. nach Chvostek. — 42) Naegeli, Blutkrankheiten. 1912. — 43) Neilson und Terry, Fol. haemat. 1910. — 44) Noguchi, Ztschr. f. Bakt. Bd. 33. — 45) Nolf, Fol. haemat. 1910. — 46) Onarelli, Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 21. — 47) Pascucci, Beitr. z. chem. Phys. u. Path. 1905. — 48) Pel, Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1907. — 49) Peritz, zit. nach Bürger und Beumer. — 50) Pighini, zit. nach Lesser. — 51) Porges und Meier, Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 15. — 52) Porges und Neubauer, Biochem. Ztschr. 1908. — 53) Pribram, Bioch. Ztschr. 1906. — 54) Pringsheim, Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 32. — 55) Ransom, Deutsche med. Wochenschr. 1901. — 56) Reicher, Berl. klin. Wochenschr. 1908. — 57) Rosenbach, zit. nach Senator. — 58) Rosin, Verh. d. 27. Kongr. f. innere Med. in Wiesbaden. 1910. — 59) Röhman, Berl. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 42. — 60) Scheidemandel, Münch. med. Wochenschr. 1909. — 61) Senator, Eulenburgs Realenzyklop. 1909. — 62) Derselbe, Polyzythämie u. Plethora. Berlin 1911. — 63) Tedesko, Wien. klin. Wochenschr. 1912. — 64) Widal und Rostaine, Bull. de la soc. de biol. 1905.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.



IX.

Aus der medizinischen Universitätsklinik Lund
(Direktor: Prof. Dr. Karl Petrén).

Ueber die Harnsäureausscheidung bei den chronischen nicht gichtischen Polyarthritiden und ihre Bedeutung für die Differentialdiagnose zwischen Gelenkerkrankungen gichtischer und nicht gichtischer Natur.

Von

Dr. **M. Ljungdahl,**
ehem. Assistent der Klinik.

Dass die Differentialdiagnose zwischen der atypischen Gicht und den übrigen chronisch verlaufenden Fällen von multiplen Gelenkentzündungen eine sehr schwierige sein kann, ist allgemein anerkannt. Ueberhaupt ist sie oftmals beim Krankenbett gar nicht zu stellen.

Wie schon lange bekannt ist, sind die nächsten Ursachen der Gicht in Störungen des Purinstoffwechsels zu suchen. Nachdem, namentlich durch die Arbeiten der letzten 10—15 Jahre, diese Störungen uns näher bekannt geworden sind, ist die Möglichkeit geöffnet worden, durch den Nachweis dieser Anomalien die Diagnose Gicht festzustellen. Als für Gicht charakteristisch wird angesehen:

1. Die endogene Urikämie, d. h. die Gegenwart von Harnsäure im Blut bei purinfreier Kost;
2. relativ niedrige endogene Harnsäurewerte;
3. eine verschleppte Ausscheidung der exogenen Harnsäure, deren Menge ausserdem verhältnismässig niedrig zu sein pflegt.

Nach den Untersuchungen von Brugsch, Schittenhelm, Bloch u. a. ist die endogene Urikämie als ein konstantes Symptom der Gicht anzusehen, scheint aber bei gesunden Individuen zu fehlen. Hier haben wir also ein Mittel, die Differentialdiagnose zu stellen, das aller Wahrscheinlichkeit nach als sicher anzusehen ist. Leider ist dieser Nachweis gar nicht einfach. In der Wirklichkeit kommt diese Methode auch nur selten zur Verwendung.

Ich habe mir die Aufgabe vorgelegt, zu prüfen, ob die übrigen als für Gicht charakteristisch angesehenen Merkmale — die niedrige endogene Harnsäuremenge und die Anomalien in der Ausscheidung der exogenen Harnsäure — sich für die Differentialdiagnose gebrauchen lassen.



Demnach habe ich bei 12 Fällen von chronischer Polyarthritis, die klinisch von nicht gichtischer Natur zu sein scheinen, Untersuchungen in dieser Hinsicht angestellt. Eine solche Untersuchung scheint mir auch deshalb von Bedeutung zu sein, weil die Ansicht mehr und mehr vertreten wird, dass die chronische, nicht infektiöse Polyarthritis in einer gewissen Beziehung zu den „konstitutionellen" Krankheiten stände. Besonders sind es französische Forscher, die diese Zusammengehörigkeit verfechten, indem sie das Leiden auf eine krankhafte Diathese zurückführen, die sie als Arthritismus oder Herpetismus bezeichnen. Auch gewisse deutsche Verfasser betonen den konstitutionellen Charakter der fraglichen Krankheit. So sagt His (in v. Mehrings Lehrbuch): „In anderen Fällen ist ein familiäres Moment unverkennbar, Eltern und Kinder oder Geschwister erkranken an gleichartigen Formen. Weiter besteht ein zweifelloser Zusammenhang mit jener Gruppe von Konstitutionskrankheiten, deren enge Verwandtschaft unter sich durch die häufige individuelle oder familiäre Kombination mehrerer von ihnen längst bekannt ist: Fettsucht, Diabetes, Arteriosklerose und Gicht." An derselben Stelle sagt er, dass in Gichtfamilien oder bei Gichtikern „Arthritiden vorkommen, die vom typischen Gichtgelenk verschieden sind".

Unter diesen Umständen muss es von Interesse sein, zu entscheiden, ob die Ausscheidungsverhältnisse der Harnsäure bei Menschen, die mit nicht gichtischen Gelenkaffektionen behaftet sind, verschieden sind von denen, die man einerseits bei den Gichtikern, andererseits bei den gesunden Individuen beobachtet. Deshalb habe ich zum Vergleich auch einige Fälle untersucht, wo weder in den Familien noch bei den betreffenden Versuchsobjekten Gelenkaffektionen irgendwelcher Art zu konstatieren waren.

Die Angaben in der Literatur über die Harnsäureausscheidung bei den chronischen Gelenkentzündungen sind nicht sehr reichlich. Die grösste Zahl der betreffenden Untersuchungen sind von v. Hösslin und Cato gemacht. Dann sind einzelne Fälle von His, Laqueur, Kaufmann und Mohr u. a. veröffentlicht worden.

Da die Aufgabe, die v. Hösslin und Cato sich gestellt haben, mit der meinigen ziemlich genau zusammenfällt, will ich hier ein wenig näher auf diese Arbeit eingehen. Der Zweck der Untersuchungen war, zu entscheiden, ob die Dauer der Mehrausscheidung nach einer Zulage von Purinstoffen zu der sonst purinfreien Kost für die Differentialdiagnose zwischen Gicht und einfacher Polyarthritis verwertbar ist. 12 Fälle wurden untersucht. Nachdem bei purinfreier Kost die endogene Harnsäure bestimmt war, bekamen die Patienten einmalig 10—15 g nukleinsaures Na, wonach die Harnsäurebestimmungen fortgesetzt wurden, bis sie zu den endogenen Werten wieder gelangten. Ausserdem wurde der Gesamtstickstoff und die P_2O_5-Ausscheidung bestimmt.

In 3 Fällen (Fall 2, 3 und 7), die klinisch als Gicht nur verdächtig



waren, wurde nach der Ansicht der Verff. die Diagnose Arthritis urica durch die Harnsäureuntersuchungen festgestellt, weil die Ausscheidung der exogenen Harnsäure noch am 6.—7. Tage fortdauerte (2 dieser Fälle waren mit Schrumpfnieren leichten Grades kompliziert). Bei 2 anderen Fällen (1 und 4), wo die Diagnose Arthritis nodosa bzw. chronischer Gelenkrheumatismus gestellt, aber nicht sicher war, zeigte die Art der Harnsäureausscheidung, dass Gicht nicht vorhanden war. (Dauer der Mehrausscheidung 3 bzw. 2 Tage.) In den übrigen Fällen konnte die Diagnose sicher gestellt werden: 4 Fälle: chronischer Gelenkrheumatismus verschiedener Formen, 1 Fall: Arthritis deformans, 1 Fall: Malum coxae senile, 1 Fall: Muskelrheumatismus. In allen diesen Fällen verlief die Harnsäureausscheidung normal und wurde somit die klinische Diagnose bestätigt. Als normal betrachten sie, wenn die Mehrausscheidung innerhalb der 5 ersten Tage nach der Purinzufuhr beendigt ist. Die Verff. sind geneigt, in diesem Stoffwechselversuch „ein Mittel zu erkennen, das uns in den meisten Fällen Aufklärung über die strittige Frage (Differentialdiagnose zwischen Gicht und anderen Gelenkerkrankungen) gäbe“. Sie meinen jedoch, dass eine noch grössere Anzahl von Versuchen erwünscht sind.

Bei meinen Untersuchungen fing ich mit den Bestimmungen erst an, nachdem die Patienten schon zum mindesten 5 Tage purinfrei ernährt worden waren. Die Kost war möglichst gleichmässig: Weisses Brot, Butter, Eier, Milch, Sahne, Cerealia. Nachdem ich durch mehrtägige (4—8) Bestimmungen die endogene Harnsäurekurve festgestellt hatte, bekamen die Patienten zum Mittagsmahl Kalbsthymus (gewöhnlich 300 g), frisch abgewogen und dann gebraten, wonach ich mit den Bestimmungen fortsetzte, bis der endogene Mittelwert wieder erreicht war. Der Harn wurde vom Morgen zum Morgen unter nötigen Kautelen gesammelt.

Die Bestimmung der Harnsäure geschah in den Fällen 1—4 nach der Kupfermethode von Krüger und Schmied (Bestimmung des Harnsäurestickstoffs nach Kjeldahl). In den übrigen Fällen habe ich die von Folin angegebene Methode gebraucht. Der Gesamtstickstoff wurde nach Kjeldahl bestimmt. Die Fälle, die mit zufälligen fieberhaften Komplikationen verbunden waren, habe ich nicht mitgenommen. In allen Fällen habe ich mich durch iterierte Untersuchungen über die Abwesenheit von Nephritis überzeugt.

Ich gebe hier eine Beschreibung der einzelnen Fälle. Dabei folge ich der von Pribram und von Hoffa und Wollenberg gegebenen Einteilung der nicht gichtischen Gelenkerkrankungen.

In den Tabellen ist der Kalbsthymus in den mit * bezeichneten Tagen immer, wo nichts anderes gesagt ist, in einer Menge von 300 g gegeben.



1. Hanna J., 37 Jahre, Landwirtsfrau.

Keine Gelenkerkrankung unter den Verwandten. Pat. hat fünf Partus durchgemacht. Menses immer normal. Früher immer gesund.

3 Wochen nach dem letzten Partus, vor ca. 2 Jahren, erkrankte die Patientin mit Schwellung und Schmerzen „in den meisten grösseren und kleineren Gelenken", kann sich aber jetzt nicht sicher an die Einzelheiten erinnern; weiss nur, dass die Gelenke beinahe gleichzeitig angegriffen wurden, und dass sie kein Fieber hatte. Brauchte auch nicht im Bette zu bleiben. Allmählich besserte sich der Zustand; die Schmerzen gingen in den meisten Gelenken ziemlich zurück, blieben nur in den kleinen Fussgelenken, sämtlichen Fingergelenken und im rechten Knie. Während der warmen Jahreszeiten ist sie besser gewesen, sonst hat die Krankheit die ganze Zeit hindurch ziemlich dieselbe Intensität behalten; die letzte Zeit geht es ihr doch ein wenig schlechter. Während der ganzen Dauer der Krankheit hat sie wie früher hart arbeiten müssen, auch im Felde. Mit Ausnahme der Gelenkbeschwerden ist sie die ganze Zeit gesund gewesen.

10. 1. 1912. Status praesens: Guter Ernährungszustand. An den Lungen und Baucheingeweiden kein pathologischer Befund. Herz: Iktus etwas breit. Herzdämpfung reicht nach links an die Mamillarlinie. Ein leises systolisches Geräusch an der Herzspitze. Der zweite Pulmonalton ein wenig akzentuiert. Keine Vergrösserung nach rechts. Röntgenologisch: Vergrösserung des linken Atriums.

Mit Ausnahme der Daumen zeigen sämtliche Finger beträchtliche spindelförmige Auftreibungen der ersten, einige auch der zweiten Interphalangealgelenke. Die letzten Phalangen sind dorsalwärts flektiert. Die Kapseln lassen sich deutlich an den unteren und oberen Grenzen als dicke, weiche Wülste palpieren. Die Beweglichkeit der ersten sowie die der zweiten Interphalangealgelenke bedeutend eingeschränkt. Die Metakarpophalangealgelenke, namentlich des zweiten und dritten Fingers beider Hände, geschwollen, die Finger ein wenig ulnarwärts gerichtet. Die geschwollenen Gelenke ein wenig druckempfindlich.

Die rechten Fuss- und Kniegelenke sind geschwollen, die Kapseln dieser Gelenke sind verdickt; sie schmerzen beim Druck, zeigen mässige Einschränkung der Beweglichkeit. Uebrige Gelenke zeigen nichts Besonderes.

Während des ganzen Aufenthalts im Krankenhaus (5 Wochen) kein Fieber.

Klinische Diagnose: Der spätere Verlauf stimmt gewiss mit dem der primären chronischen progressiven Polyarthritis. Das plötzliche Einsetzen und das Befallensein des Herzens sprechen aber mehr für einen sekundären chronischen Gelenkrheumatismus.

Versuchstag	Harnmenge	Harnsäure	Harn-N
1.	750	0,318	—
2.	1020	0,430	—
3.	660	0,275	—
4.	665	0,298	12,12
5.	1120	0,320	11,46
6.	1020	0,320	13,20
7.*	1320	**0,550**	13,65
8.	820	**1,050**	14,18
9.	1425	0,282	15,0
10.	1150	0,320	12,10

Das Mittel der endogenen Harnsäurewerte beträgt: 0,327 g. Die exogene Harnsäuremenge: 0,946 g. Dauer der Mehrausscheidung: 2 Tage.

2. Marna H., 54 Jahre, Landwirtsfrau.

Unter den Verwandten haben Vater und zwei Geschwister viele Jahre an „schwerem Gelenkrheumatismus" gelitten. Als Mädchen hatte die Patientin Chlorosis,



dann, 35 Jahre alt, ein Magenleiden, das als Magenkatarrh bezeichnet wurde. Hat immer schwer arbeiten müssen.

Vor 10 Jahren, als sie mit Melken beschäftigt war, spürte sie plötzlich intensive Schmerzen in der Kreuzgegend; musste nach Hause getragen werden. Nach einigen Tagen konnte sie wieder das Bett verlassen. Die Schmerzen dauerten aber noch einen ganzen Monat fort. Seitdem sind die Schmerzen oftmals, namentlich nach Anstrengungen und Erkältungen wiedergekommen. Allmählich sind sie vom Kreuz-Rücken mehr nach der linken Hüftgegend hingezogen. Im September 1910, als die Patientin sich während ihrer Arbeit hoch emporstreckte, empfand sie plötzlich stechende Schmerzen in der rechten Hüfte und an der Hinterseite des Oberschenkels und dem oberen Teil des Unterschenkels. Könnte nur mit Hilfe eines Stockes gehen. Die Schmerzen steigerten sich allmählich. Erst im Mai 1911 wandte sie sich an einen Arzt. Bekam Bäder und Massage und wurde gebessert. Die Schmerzen der Hüftgelenke und Steifheit beim Gehen blieben bestehen. Namentlich tat es ihr sehr weh, wenn sie sich morgens vom Liegen aufrichten wollte. Im Herbst 1911 wieder Verschlechterung. Im Oktober 1911 Schmerzen auch in beiden Kniegelenken; die letzte Zeit mitunter Schmerzen im Nacken, in den Schultern und Ellenbogen. Seit September 1910 hat sie nicht ohne einen Stock gehen können; auch hat sie nicht auf der linken Seite liegen können. Die letzten 10 Jahre hat sie nur leichtere Arbeit besorgt.

Status praesens am 1. 3. 1912: Die Patientin ist ziemlich gut genährt. Innere Organe, speziell Herz, nichts Besonderes. Nur mit grosser Schwierigkeit und mit Hilfe eines Stockes kann sie gehen; beim Gehen schwankt der Körper sehr. Sie verlegt die Schmerzen „in das ganze Bein", von der Hüfte bis zum Knie. Die Schmerzen gleich stark in beiden Beinen.

Rechtes Hüftgelenk: Der Oberschenkel kann nur um 70° passiv flektiert werden. Sonstige Bewegungen so gut wie aufgehoben.

Linkes Hüftgelenk kann passiv 90° flektiert werden; die Rotationen, die Ab- und Adduktion erheblich eingeschränkt.

Kniegelenke: Bedeutende Atrophie der zugehörigen Muskel. Die Epikondylen und Kondylen zeigen beträchtliche, knochenharte, sehr druckempfindliche Unebenheiten. Uebrige Gelenke, namentlich die der Finger und Zehen, zeigen nichts Besonderes.

Röntgenuntersuchung am 2. 3. 1912: Die beiden Hüftgelenke zeigen die Gelenkköpfe von oben nach unten zusammengedrückt; Collum femoris beiderseits ungewöhnlich vertikal stehend. Nach oben überragen die Femurköpfe mehr als sonst die Gelenkpfannen. Der obere Rand des Azetabulums zeigt in mässigem Grade Exostosen. Die tieferen Teile des Knochens der oberen Pfannenhälfte erscheinen verdichtet, während in der anderen Hälfte eine deutliche Atrophie vorliegt. Die Gelenkspalte nur wenig enger wie sonst.

Diagnose: Arthritis deformans.

Versuchstag	Harnmenge	Harnsäure	Harn-N
1.	375	0,260	—
2.	435	0,318	—
3.	430	0,300	—
4.	400	0,340	6,40
5.	700	0,342	7,00
6.	340	0,302	5,22
7.*	580	**0,720**	9,00
8.	300	**0,440**	5,56
9.	490	0,249	5,82
10.	400	0,295	6,05

Das Mittel der endogenen Harnsäurewerte: 0,310 g. Die exogene Harnsäuremenge: 0,540 g. Dauer der Mehrausscheidung: 2 Tage.



3. Frau H. H., 54 Jahre alt. Die Mutter der Patientin soll ein schweres Gelenkleiden gehabt haben. Sonst in hereditärer Beziehung nichts von Interesse. Die Krankheit hat jetzt 9 Jahre gedauert. Sie fing rasch an mit Schwellung, Rötung und Schmerzen der gesamten Gelenke der oberen Extremitäten mit Ausnahme der Finger. Später wurden auch die Metatarsophalangealgelenke der beiden Zehen in derselben Weise mit angegriffen, und dann auch die beiden Fussgelenke. Die befallenen Gelenke waren alle sehr druckempfindlich. Die Patientin meint kein Fieber gehabt zu haben. Brauchte nicht das Bett zu hüten. Nach 14 Tagen verschwand die Rötung und die Druckempfindlichkeit, die Schwellung nahm beträchtlich ab, ist aber niemals ganz verschwunden. Namentlich bei schlechtem Wetter sind die Schmerzen schlimmer geworden. Nachdem die Krankheit ziemlich unverändert 6 Jahre bestanden hatte, stellten sich Schmerzen auch in der rechten Knie ein. Nach einiger Zeit bemerkte sie eine Schwellung in dem Gelenk. In der letzten Zeit ist auch das linke Knie befallen worden. Die ganze Zeit hindurch hat sie zu Hause ihre Arbeit besorgen können und sich dabei besser gefühlt, als wenn sie sich ruhig verhielt, weil sie immer steif wurde, wenn sie nicht arbeitete.

Status praesens 11. 3. 12. Das Herz zeigt nichts von der Norm Abweichendes. Auch die übrigen inneren Organe scheinen gesund zu sein.

Sämtliche oben genannte Gelenke zeigen beträchtliche Verdickungen ihrer Kapseln; das rechte Knie ist teigig angeschwollen, die normalen Konturen verwischt. Krepitation. Keine Fluktuation. Die beiden Handgelenke zeigen eine mehr knorpelige Auftreibung, sind bedeutend deformiert. Die Metakarpophalangealgelenke des 2. und 3. Fingers der rechten Hand auch etwas angegriffen, die beiden Finger ein wenig ulnarwärts gerichtet. — Die beiden Metatarsophalangealgelenke der grossen Zehen zeigen knorpelige Verdickungen, die Zehen sind nach aussen geschoben. — Die Handgelenke können nur um 30° bewegt werden. Auch in den Schulter- und Ellenbogengelenken ist eine erhebliche Herabsetzung der Beweglichkeit vorhanden, indem die Kranke die Hände nicht auf den Nacken legen kann. Die Gelenke der unteren Extremitäten lassen sich ohne Schwierigkeit bewegen. — Die erkrankten Gelenke sind nirgends druckempfindlich. — Keine Tophi sind gefunden.

Röntgenuntersuchung des rechten Handgelenks: Ausserordentlich schwere Veränderungen, namentlich des Radiokarpalgelenks: die Knochenkonturen sind sehr uneben; die Gelenkspalte verwischt; eine deutliche Knochenverbindung zwischen Radius und Lunatum. Am Ende des Proc. styl. radii unebene Exostosen. Eine beträchtliche Deformierung der Gelenkspalte zwischen Ulna und Radius. Sämtliche Interkarpal- und Metakarpokarpalgelenke verengt.

Klinische Diagnose: Sek. chron. Gelenkrheumatismus.

Versuchstag	Harnmenge	Harnsäure	Harn-N
1.	1000	0,300	—
2.	780	0,240	—
3.	860	0,321	—
4.	900	—	—
5.	860	0,320	—
6.	1000	0,262	—
7.	780	0,240	—
8.	980	0,260	6,20
9.	780	0,255	6,78
10.*	1250	**0,620**	9,00
11.	1100	**0.322**	7,81
12.	550	0,260	6,12
13.	760	0,330	6,08
14.	—	0,309	—



Das Mittel der endogenen Harnsäure: 0,275 g pro die. Die exogene Harnsäuremenge: 0,392 g. Dauer der Mehrausscheidung: 2 Tage.

4. Fräulein Johanna K., 28 Jahre. Früher immer gesund. Gute Lebensverhältnisse.

Den 13. 4. 11 erkrankte die Patientin plötzlich mit Frösteln, Fieber, Schmerzen und Druckempfindlichkeit der Schulter- und Ellenbogengelenke. Musste sofort ins Bett gehen. Bald kamen Schmerzen im rechten Hüft- und Kniegelenk hinzu. Das Fieber dauerte 3 Tage. Die Patientin konnte dann das Bett verlassen. Die schmerzenden Gelenke waren beim Betasten sehr empfindlich, aber nicht deutlich geschwollen. Allmählich verschwanden die Schmerzen in den zuerst angegriffenen Gelenken und blieben nur im Knie. Nach und nach wurden dann einige Fingergelenke, dann Hand- und Fussgelenke schmerzhaft und druckempfindlich; die Haut dieser Gelenke, die deutlich geschwollen waren, war gerötet. Neuerdings ist auch das linke Knie angegriffen worden. Seit dem letzten Sommer ist sie immer steifer geworden. Sie meint, dass die Beschwerden bei den Menses sich verschlimmern.

Status praesens am 2. 5. 12: Grazil gebaut, ziemlich mager. Innere Organe, speziell Herz gesund.

Das Gehen beinahe unbehindert, nur ein wenig Schmerzen in den Knie- und Fussgelenken.

Schwellung des rechten Handgelenks; die Beweglichkeit eingeschränkt. Spindelförmige Auftreibungen im ersten Interphalangealgelenk des 2. und 3. Fingers der rechten, des 2. Fingers der linken Hand. Haut blass. Bei der Untersuchung schmerzend. Kapsuläre Schwellungen des rechten Kniegelenks, das mässig druckempfindlich ist; kann bis 180° extendieren, aber kaum um 90° flektieren. Die Fussgelenke sind druckempfindlich, sonst kein pathologischer Befund. Uebrige Gelenke zeigen nichts Besonderes.

Klinische Diagnose: Sek. chron. Gelenkrheumatismus.

In diesem Falle sind, da die Pat. immer gegen Speisen von inneren Organen Abneigung gehabt hat, nur 200 g Kalbsthymus (Versuchstag 7) gegeben. Sie hat es ohne Beschwerden gegessen.

Versuchstag	Harnmenge	Harnsäure	Harn-N
1.	800	0,261	—
2.	750	—	—
3.	1670	0,209	—
4.	1025	0,246	5,41
5.	945	0,216	7,72
6.	1110	0,220	5,80
7.*	1230	**0,380**	6,04
8.	1325	**0,577**	9,32
9.	1200	0,210	9,92
10.	1100	0,252	10,04
11.	1050	0,261	8,63
12.	1325	0,225	6,68

Das Mittel der endogenen Harnsäurewerte: 0,250 g. Die exogene Harnsäure: 0,457 g. Dauer der Mehrausscheidung: 2 Tage.

5. Fräulein Anna J., 51 Jahre.

Ist als Gärtnerin beschäftigt. Hat immer schwere Arbeit zu leisten gehabt, oft bei bösem und kaltem Wetter. Ist jedoch früher immer gesund gewesen. Heredität belanglos. Menses immer regelmässig, mässig stark.

Im Winter 1908—09 kamen Schmerzen in dem linken Handgelenk, aber nur bei Bewegungen. Nach und nach schwoll das Handgelenk an und wurde druck-



empfindlich. Nach einer Zeit schwollen auch mehrere Fingergelenke, dann das rechte Handgelenk, das rechte Knie und die Fussgelenke. Die Schmerzen wurden allmählich geringer und kehrten nur bei anstrengenden Bewegungen zurück. Die Schwellung der Gelenke ist aber seitdem geblieben. Keine neuen Gelenke sind angegriffen worden. Sehr bald nach dem Anfang der Krankheit entwickelte sich eine beträchtliche Steifheit der Gelenke, namentlich der Hand- und Fingergelenke. Keine erhebliche Schwankungen der Symptome seit dem Anfang des Leidens. Doch ist die Pat. viel mit Bädern, Massage und Salizylsäure behandelt worden. Weiss nicht, ob sie Fieber gehabt hat. Menopause besteht seit einigen Jahren.

Status praesens am 20. 9. 12: Guter Ernährungszustand. Normal entwickeltes Fettpolster. Innere Organe, speziell Herz, gesund.

Fingergelenke: Diffuse, ziemlich harte Schwellung sämtlicher Metakarpophalangealgelenke, nur sehr geringe Beweglichkeit dieser Gelenke der linken, vollständige Anchylose der rechten Hand, wo die ersten Phalangen in hyperextendierter Stellung fixiert sind. Die Schwellung streckt sich die Sehnen entlang bis auf den Handrücken; die Spatien zwischen den Ossa metacarpalia tief eingesunken. Die proximalen Interphalangealgelenke, die der Daumen ausgenommen, zeigen alle spindelförmige Auftreibungen von weicherer Konsistenz und erhebliche Einschränkung der Beweglichkeit. Die distalen Fingergelenke weniger angegriffen. Nur geringe Druckempfindlichkeit.

Die linken Radiokarpal- und Interkarpalgelenke sind völlig anchylosiert. Die äussere Konfiguration stark deformiert. Die Schwellung der Weichteile ist nur eine mässige, auch ist das Gelenk nicht sehr empfindlich. Das rechte Handgelenk bietet dasselbe Aussehen, kann aber ein wenig passiv bewegt werden.

Das rechte Knie bedeutend aufgetrieben, die Kapsel zeigt eine grosse Verdickung, fühlt sich sehr uneben an. Ballottement der Patella, doch nur wenig ausgesprochen. Das Gelenk ist bei der Untersuchung sehr empfindlich, auch schmerzt es beim Gehen.

Das rechte Fussgelenk in seinem ganzen Umfang bedeutend geschwollen und druckempfindlich; die Konturen der Malleolen sehr undeutlich; auch am Dorsum pedis ist die Schwellung sehr beträchtlich. Der Fuss kann nur um ein Minimum bewegt werden.

Röntgenbefund: Rechte Hand. Synostosen zwischen fast allen Karpalknochen und zwischen diesen und den 2.—5. Metakarpalknochen. Die Articulatio radio-carpalis ist völlig destruiert, die Konturen der Knochen ganz verwischt. Die meisten Interphalangealgelenke verschmälert, die Metakarpophalangealgelenke doch nur ein wenig. Eine bedeutende Atrophie sämtlicher Knochen der Hand. In mehreren Knochen des Karpus kleinere, wie ausgemeisselte verdünnte Partien.

Linke Hand. Die knochenartige Verwachsung der Karpalknochen noch mehr auffallend. Auch Radius und Navikulare durch Knochenspangen verbunden. Die Atrophie und herdförmige Destruktion der Karpalknochen noch deutlicher als an der rechten Hand. Dieselben Veränderungen der Fingergelenke; doch sind die Gelenkspalten zwischen Metakarpus und den Fingern viel mehr verschmälert.

Rechtes Fussgelenk: Bedeutende Atrophie des Knorpels der Gelenke zwischen Talus und Tibia, Kalkaneus und Navikulare. Eine mässige Atrophie der Knochen.

Klinische Diagnose: Prim. progr. chron. Polyarthritis.

Versuchstag	Harnmenge	Harnsäure	Harn-N
1.	425	0,358	—
2.	450	0,370	—
3.	550	—	—
4.	825	0,400	—
5.	525	0,365	8,94

Versuchstag	Harnmenge	Harnsäure	Harn-N
6.	625	0,424	9,59
7.	650	0,373	9,50
8.*	900	**0,773**	12,10
9.	800	**0,677**	12,18
10.	780	0,377	8,42
11.	640	0,362	9,05
12.	640	0,366	—

Das Mittel der endogenen Harnsäurewerte: 0,382 g. Die exogene Harnsäure: 0,686 g. Dauer der Mehrausscheidung: 2 Tage.

6. Frau Hilda O., 40 Jahre, Viktualienhändlerin.

Stammt aus einer gesunden Familie. Gicht, Diabetes und Fettsucht ist in dieser nicht vorgekommen.

Ist früher immer gesund gewesen. Ihr Geschäftsladen ist kalt und zugig gewesen. Seit vier Jahren Schmerzen in beiden Handgelenken, die allmählich mehr und mehr anschwollen und mitunter druckempfindlich gewesen sind. Bald nach den Handgelenken wurden die Fingergelenke ergriffen. Im Herbst 1911 wurde das rechte Knie befallen, später auch das linke und die Fussgelenke. Weihnachten 1911 plötzlich Schmerzen in den Schulter- und Kiefergelenken. Auch später mitunter Schmerzen in diesen Gelenken, In den übrigen fast immer. Hat viel Salizylsäure genommen; keine Bad- oder Massagebehandlung.

Status praesens am 24. 9. 12: Gewöhnliches Fettpolster. Guter Kräftezustand. Innere Organe, speziell Herz, keine Besonderheiten.

Freie Beweglichkeit der ganzen Columna vertebralis. Der Mund kann nicht im normalen Umfang geöffnet werden (nur bis 2 cm zwischen den Zahnreihen).

Rechtes Schultergelenk frei. Im linken Schultergelenk kann der Arm nur bis zur Horizontalen gehoben werden. Beide Ellenbogengelenke druckempfindlich, zeigen sonst nichts Besonderes. In den Hüftgelenken normale Beweglichkeit. Beide Handgelenke zeigen mässige Schwellung, die Kapseln, namentlich der Interkarpalgelenke deutlich verdickt. Ab- und Adduktion beiderseits erheblich eingeschränkt. Im Sinne der Flexion und Extension kann die rechte Hand nur um 45⁰ bewegt werden, die linke etwa 30⁰.

Die Metakarpophalangealgelenke ohne Besonderheiten.

Sämtliche erste Interphalangealgelenke sind druckempfindlich, nur wenig geschwollen; die Beweglichkeit weniger als normal. Die letzten Interphalangealgelenke frei.

Beide Knieen bedeutend spindelförmig vergrössert; ihre Grösse scheint noch beträchtlicher, weil die Muskulatur der Oberschenkel sehr atrophiiert ist. Die normale äussere Konfiguration ganz verwischt. Die Schwellung betrifft hauptsächlich die Kapsel, die bedeutend verdickt ist und beim Druck ein leises Knirschen fühlen lässt. Die Patellae sind gänzlich fixiert. Das Flektieren ist kaum bis 90⁰ möglich; das rechte Knie kann nicht gerade gestreckt werden.

Die Fussgelenke sind druckempfindlich, die Kapsel des Talokruralgelenkes verdickt.

An der Volarseite des Metakarpophalangealgelenks des linken Zeigefingers palpiert man am Gelenke unbeweglich fixiert einen kleinen, etwa erbsengrossen, kugelförmigen Körper von fest fluktuierender Konsistenz, der möglicherweise als Tophus zu deuten ist. Sonst keine Tophi.

Klinische Diagnose: Primäre progr. chron. Polyarthritis.

In diesem Falle wurden (am 6. Versuchstage) nur 200 g Kalbsthymus gegeben.

Wie ersichtlich liegen die Werte der 11. und 12. Versuchstage über der berechneten Mittelzahl. Jedoch zeigt der zweite Versuchstag eine ebensogrosse Menge

wie diese zwei Tage. In diesem, wie auch im nächsten Falle, wo die Menge der letzten Tage der Mehrausscheidung nur wenig über dem endogenen Mittelwert und unter einzelnen Werten der ersten Periode liegen, war ich ungewiss, wie lange ich überhaupt die Dauer der Mehrausscheidung rechnen sollte. Sind es doch gerade die Werte dieser letzten Tage, die am meisten bedeuten.

Ich fuhr deshalb mit den Bestimmungen noch eine lange Zeit fort und bekam, wie aus der Tabelle zu sehen ist, mehrmals Tagesmengen, die ebenso hoch und höher liegen als die letzten Tage, die ich zu der Mehrausscheidung gerechnet habe. Die Mittelzahl aus den Werten der 15—26 Tage berechnet, beträgt 0,302, also ein Wert, der dem aus den Werten der ersten Periode berechneten (0,308) beinahe gleich ist. Ich bin deshalb geneigt, die Dauer der Mehrausscheidung auf 7 Tage zu schätzen.

Um das erste Resultat zu kontrollieren, gab ich am 29. Versuchstag abermals 200 g Kalbsthymus. Wenn ich die Bestimmungen von den 27—28 Versuchstagen aber zu Ende geführt hatte, zeigte sich schon diese Tage eine bedeutende Steigerung. Diätfehler irgend einer Art konnte ich nicht nachweisen. Zu derselben Zeit trat eine merkbare Verschlimmerung in dem Zustand der Patientin ein. Sie fühlte sich schwächer, die Schmerzen, welche die letzte Zeit ganz verschwunden gewesen waren, kamen zurück, die Steifigkeit nahm zu. Ich zweifle nicht daran, dass ich hier einen Fall von Gicht vor mir gehabt habe, und dass ich wahrscheinlich mit meinem letzten Versuch in einen atypischen Gichtanfall zufällig gekommen bin. Die Verschlimmerung dauerte 14 Tage fort.

Versuchstag	Harnmenge	Harnsäure	Harn-N
1.	550	0,336	6,94
2.	590	0,350	7,90
3.	730	0,220	6,36
4.	560	0,285	6,50
5.	1070	0,332	6,89
6.*	950	**0,637**	10,85
7.	1100	**0,572**	12,29
8.	825	**0,380**	7,56
9.	625	**0,472**	8,12
10.	1130	**0,440**	9,00
11.	670	**0,349**	7,70
12.	1085	**0,359**	8,50
13.	1130	0,311	7,50
14.	910	0,319	—
15.	750	0,360	—
16.	580	0,221	—
17.	1430	0,413	—
18.	1185	0,320	—
19.	725	0,270	—
20.	990	0,203	—
21.	650	0,386	—
22.	275	0,218	—
23.	1060	0,351	—
24.	1160	0,252	—
25.	1030	0,271	—
26.	760	0,334	—
27.	1450	0,636	—
28.	870	0,458	—
29.*	2350	**0,711**	—
30.	1200	**0,464**	—



Versuchstag	Harnmenge	Harnsäure	Harn-N
31.	846	**0,487**	—
32.	1000	**0,540**	—
33.	990	**0,375**	—
34.	955	**0,364**	—
35.	1220	**0,527**	—
36.	980	**0,345**	—
37.	990	**0,443**	—
38.	975	**0,518**	—

Das Mittel der endogenen Harnsäurenwerte: 0,308 g. Die exogene Harnsäurenmenge: 1,153 g. Dauer der Mehrausscheidung: 7 Tage.

7. Frau H. S., 28 Jahre. 21. 10. 1912. Die Gelenkbeschwerden haben 3 Jahre gedauert. Früher ist die Patientin immer gesund gewesen. Den Anfang der Krankheit verlegt sie in den 4. oder 5. Monat ihrer ersten Schwangerschaft. Mit freien Intervallen von mehreren Wochen wurde sie von ziemlich schweren Schmerzen, mitunter im linken Fussgelenk, mitunter im rechten Knie befallen. Das angegriffene Gelenk war niemals geschwollen oder gerötet, aber auf Druck sehr empfindlich. Die Beschwerden dauerten einige Tage bis eine Woche. Unmittelbar nach dem Partus fingen die Fingergelenke beider Hände an zu schwellen. Keine spontanen Schmerzen, dagegen ein wenig druckempfindlich. Nach einiger Zeit wurden auch die Handgelenke in derselben Weise angegriffen und später auch das rechte Knie. Die Bewegung der befallenen Gelenke war nur wenig eingeschränkt. Nunmehr hatte die Patientin keine Schmerzanfälle wie früher. Auch kann sie sich nicht daran erinnern, dass die Krankheit deutliche Schwankungen an Intensität gezeigt hätte. Nach einer Badekur im Sommer 1911 verschwanden die Symptome, nur eine kleine Schwellung der genannten Gelenke blieb zurück. Vor 7 Monaten, gleich nach dem 2. Partus wurden die Finger wieder druckempfindlich und schwollen beträchtlich an. Im Laufe einer kurzen Zeit wurden beide Handgelenke, dann die Fuss- und Kniegelenke angegriffen. Die befallenen Gelenke sind seitdem immer steifer und schwerbeweglicher geworden. Spontane Schmerzen fehlen fast ganz. Das Allgemeinbefinden ist garnicht beeinträchtigt worden. Die Patientin glaubt während der Krankheit niemals Fieber gehabt zu haben. In der Familie der Patientin kennt sie keinen, der dieselbe Krankheit hat. Auch gibt es keine Fälle von Zuckerkrankheit oder Fettsucht.

Status praesens 21. 10. 1912. Die Patientin befindet sich in ziemlich gutem Ernährungszustand. Keine nachweisbare Veränderungen des Herzens, auch nicht der anderen Brust- und Bauchorgane. Wegen Schmerzen im rechten Kniegelenk ist der Gang ein wenig hinkend. In der Ruhe hat sie aber keine Schmerzen. Fühlt sich nur „ein wenig steif".

Gelenke: Die proximalen Interphalangealgelenke der 2., 4. und 5. Finger der rechten Hand sind spindelförmig aufgetrieben. Die Kapsel ist deutlich verdickt. Die Verdickung fühlt sich ziemlich fest an, ist nur wenig druckempfindlich. Die Haut darüber ist blass. In den genannten Gelenken ist die Bewegung nur in 90° möglich. Die Finger können nicht ganz gestreckt werden. Die Interphalangealgelenke des Daumens und sämtliche Metakarpophalangealgelenke der rechten Hand sind ein wenig druckempfindlich. Sonst ohne nachweisbare Veränderungen. Keine Ulnarverschiebung. Mit den mittleren Gelenken des 4. und 5. Fingers der linken Hand dasselbe Verhältnis wie mit den entsprechenden Gelenken der rechten Hand.

Das rechte Handgelenk ist deutlich aufgetrieben, sehr schmerzhaft beim Druck. Keine Rötung. Die aktive und passive Bewegung beinahe vollständig aufgehoben; beim Versuche, die Hand passiv zu biegen, fühlt man eine deutliche Krepitation.

Das linke Handgelenk, die beiden Ellenbogen- und Schultergelenke sind frei.



Das linke Knie frei. Das rechte beträchtlich geschwollen. Die Kapsel deutlich verdickt. Die Schwellung ist weich, in den oberen und unteren Abschnitten fluktuierend. Die Konturen der Patella ganz verwischt, deutliches Ballottement der Patella. Die Bewegung nur wenig eingeschränkt. Keine Druckschmerzen. Keine Krepitation.

Die beiden Fussgelenke zeigen eine diffuse, teigige Schwellung. Die Metatarsophalangealgelenke der beiden grossen Zehen sind druckempfindlich. Nirgends sind tophiähnliche Gebilde zu entdecken.

Röntgenologisch wird Atrophie der befallenen Gelenkknochen gefunden; die Gelenkspalten sind verschmälert. Die Schwellung der Weichteile ist nur undeutlich zu sehen.

Klinische Diagnose: Prim. progr. chron. Polyarthritis.

Versuchstag	Harnmenge	Harnsäure	Harn-N
1.	—	0,421	—
2.	775	0,416	9,15
3.	555	0,323	8,37
4.	850	0,453	8,43
5.	505	0,338	9,69
6.	770	0,559	9,69
7.	750	0,476	9,69
8.*	800	**1,024**	11,51
9.	524	**0,442**	11,03
10.	1290	**0,721**	10,19
11.	725	**0,518**	9,56
12.	620	**0,499**	7,84
13.	645	**0,488**	7,56
14.	650	**0,495**	7,84
15.	590	0,308	7,90

Das Mittel der endogenen Harnsäurewerte: 0,427 g. Die exogene Harnsäure: 1,198 g. Dauer der Mehrausscheidung: 7 Tage.

8. Fräulein M. N., 49 Jahre alt. Schneiderin.

Die Mutter der Patientin leidet an „Gicht". Selbst hat sie immer viel gearbeitet. Hat sich auch der Kälte aussetzen müssen. Sonst weiss sie keine Ursache des Leidens anzugeben. Die Krankheit hat beinahe 3 Jahre bestanden. Der Anfang derselben fällt in dieselbe Zeit wie das Aufhören der Menses. Anfangs bemerkte sie nur ein Kriebeln in den Fingern und Füssen; meint, dass sie nicht so gut wie früher nähen konnte. — Am Ende des Jahres 1910 schwollen die Gelenke der Finger, namentlich der rechten Hand, an. Nach einer Zeit auch spontane Schmerzen. Dann schwollen auch die Fussgelenke an und wurden schmerzhaft. Später hat sie auch im Nacken-, in den Knie-, Ellenbogen- und Schultergelenken ein wenig Schmerzen gehabt. Allmählich wurden die Fingergelenke so steif, dass sie nicht mehr nähen konnte. Die letzten 8 Monate schwollen auch die Handgelenke an und wurden steif. Die Schmerzen sind immer gering gewesen. Nur bei Wetterwechsel sind sie mitunter schlimmer. Seit dem Anfang der Krankheit ist sie niemals von dem Leiden frei gewesen. Nur war sie zweimal kurze Zeit besser, nachdem sie sich einer Badebehandlung unterzogen hatte.

Status praesens 30. 10. 1912. Ausser dem Gelenkleiden können keine krankhafte Symptome nachgewiesen werden.

Die Schulter-, Ellenbogen-, Hüft-, Knie- und Fussgelenke sind ohne nachweisbare Veränderungen. Die Kranke gibt nur an, dass sie sich namentlich morgens steif fühlt.

Die mittleren Gelenke des 2. bis 5. Fingers beider Hände zeigen eine beträchtliche, feste, unregelmässig spindelförmige Auftreibung. Die basalen Gelenke des 1.

und 2. rechten Fingers zeigen dieselbe Deformierung. Beiderseits typische Heberdensche Knoten der Endphalangen der 2.—4. Finger. Die ersten und zweiten Phalangen stehen in Beugestellung, die letzte in Streckstellung. Mässige Einschränkung der Bewegungen.

Das rechte Handgelenk hat starke kapsuläre Verdickungen, ist etwas druckempfindlich. Die Beweglichkeit ist sehr vermindert.

Das linke Handgelenk zeigt dieselben Veränderungen, nur weniger auffallend.

Röntgenuntersuchung: Bedeutende Verengung sämtlicher Karpal- und Phalangealgelenke. Im Naviculare und Lunatum dext. sieht man eine deutliche Zerstörung der Knochensubstanz. Die proximalen Interphalangealgelenke der linken Hand zum Teil ausgewischt.

Klinische Diagnose: Prim. progr. chron. Polyarthritis.

Versuchstag	Harnmenge	Harnsäure	Harn-N
1.	525	0,406	5,12
2.	475	0,455	4,04
3.	575	0,285	7,50
4.	800	0,443	4,76
5.	625	0,382	6,44
6.*	850	**0,731**	5,54
7.	1600	**0,564**	10,93
8.	450	0,349	7,87
9.	1400	0,436	9,37
10.	700	0,349	6,83
11.	1100	0,437	6,35
12.	875	0,311	5,26

Das Mittel der endogenen Harnsäurewerte: 0,396 g. Die exogene Harnsäure: 0,503 g. Dauer der Mehrausscheidung: 2 Tage.

9. Albert L., 23 J., Arbeiter.

Pat. früher gesund. Geschwister und Eltern gesund. Vor 2 Jahren Schmerzen unter den Fersen und Metakarpophalangealgelenken der grossen Zehen. Später auch Kriebeln in den Zehen und Schmerzen in den Füssen und Unterschenkeln. Voriges Jahr kamen allmählich Schmerzen in den Gelenken der Finger der rechten Hand, die allmählich auch schwollen und druckempfindlich wurden. Nach einer Zeit besserten sich sämtliche Symptome und der Patient war ziemlich gesund bis zum Juli dieses Jahres. Dann zeigte sich eine Schwellung der zwei proximalen Gelenke des 2. und 3. rechten Fingers, dann auch in den Gelenken des rechten Daumens, später in denselben Gelenken der linken Hand und den beiden Fussgelenken. Ist früher viel mit Bädern und Salizylsäure behandelt worden, doch nur mit vorübergehendem Nutzen. Im letzten Sommer ist er einige Wochen mit Radiuminhalation behandelt worden. — Im August dieses Jahres hat er einen Tripper bekommen, der nach einigen (3—4) Wochen geheilt war. Die Verschlimmerung des Gelenkleidens war ca. 3 Wochen vor der Neisserinfektion eingetreten. Die Ausbreitung desselben nach den Gelenken des Daumens und der Füsse ist beinahe gleichzeitig mit der Infektion gekommen. Der Patient hat während des ganzen Verlaufs der Krankheit nicht Fieber gehabt. Auch hat er niemals das Bett hüten müssen.

Status praesens am 11. 11. 1912. Gut genährter, kräftiger, junger Mann. Die Herzdämpfung reicht nach links bis zur linken Mamilla. Nach rechts keine Vergrösserung. Der erste Ton an der Spitze nicht ganz rein. Sonst bei Untersuchung des Herzens kein pathologischer Befund. Bei der Untersuchung der übrigen inneren Organe keine Besonderheiten.

Die Metakarpophalangealgelenke der 1. bis 3. rechten Finger und das des linken Zeigefingers zeigen eine erhebliche ziemlich feste Schwellung; sind volarflektiert und

ulnarwärts deviiert. Beim Druck nur wenig empfindlich. Der rechte Daumen luxiert, stark volarflektiert und beinahe unbeweglich; die Beweglichkeit der übrigen Gelenke ziemlich gut.

Die ersten Interphalangealgelenke der 2. und 3. rechten Finger zeigen eine spindelförmige Auftreibung, die Beweglichkeit bedeutend vermindert. Die übrigen Gelenke der Finger sind intakt. Die Talo-kruralgelenke zeigen beiderseits eine beträchtliche kapsuläre Verdickung, sind nur wenig druckempfindlich; die Beweglichkeit nicht vermindert.

Die Metatarso-phalangealgelenke sämtlicher Zehen sind geschwollen und sehr druckempfindlich.

Nirgends Tophi.

Bei der Röntgenuntersuchung ist nur bemerkt, dass die Gelenkspalten sämtlicher Interphalangealgelenke der Finger erheblich reduziert sind.

Klinische Diagnose: Prim. progr. chron. Polyarthritis.

Versuchstag	Harnmenge	Harnsäure	Harn-N
1.	800	0,416	—
2.	875	0,548	—
3.	725	0,439	9,83
4.	1000	0,495	9,60
5.*	1055	**1,130**	11,03
6.	960	**0,633**	12,43
7.	950	**0,544**	11,84
8.	955	**0,518**	9,80
9.	990	**0,499**	10,50
10.	970	0,461	9,90

Das Mittel der endogenen Harnsäurewerte: 0,475 g. Die exogene Harnsäure: 0,949 g. Dauer der Mehrausscheidung: 5 Tage.

10. Hedda W., 42 Jahre, Landwirtsfrau.

Gelenkerkrankungen sind in der Familie nicht vorgekommen. Eine Tochter um 16 Jahre an Diabetes gestorben. 4 Kinder gesund. Selbst immer gesund. Menses regelmässig. — Hat mehrere Jahre eine sehr feuchte Wohnung gehabt.

6 Jahre hat die jetzige Krankheit gedauert. Sehr allmählich schwollen die Finger und Handgelenke an und wurden druckempfindlich und steif. Dann wurden nach und nach in dem Laufe einiger Jahre die Ellenbogen-, Knie- und Fussgelenke mit angegriffen. Mitunter ist der Zustand besser gewesen, mitunter, namentlich des Winters und bei bösem Wetter, schlechter. Niemals ist sie, seit dem Anfang des Leidens, von diesem frei gewesen. Die letzten zwei Jahre hat die Steifigkeit erheblich zugenommen. Ist vielmals zu Hause und in Kurorten mit Bädern, Massage und Salizylsäure behandelt worden. Die Besserung war immer sehr gering.

Status praesens am 12. 11. 1912. Gesund aussehende, gut genährte Frau. Innere Organe, speziell Herz, nichts Besonderes.

Rechte Hand: Die letzten Phalangen hyperextendiert: mässige Deformierung ihrer Gelenkenden. Die ersten Interphalangealgelenke zeigen eine knochenharte Auftreibung, die Beweglichkeit sehr vermindert; die mittleren Phalangen des 3. bis 5. Fingers können nicht viel über 90° gestreckt werden. Erhebliche Schwellung der Metakarpophalangealgelenke, die Schwellung betrifft hier am meisten die Weichteile. Die Finger deviieren ulnarwärts.

Das Handgelenk ist sehr aufgetrieben, die normale Konfiguration ganz verwischt; durch die Schwellung und eine Subluxation zwischen Karpus und Unterarm ragt die ganze Gegend der Karpal- und Karporadialgelenke dorsalwärts hervor, so dass der Handrücken zwischen Karpus und den geschwollenenen Metakarpophalangealgelenken schalenförmig vertieft aussieht. Im Sinne der Flexion und Extension kann

die Hand gegen den Unterarm nur um 30° bewegt werden. Ab- und Adduktion ganz aufgehoben. Beträchtliche Atrophie der Muskeln der Hand und des Unterarms. — Haut blass. — Keine Empfindlichkeit beim Betasten.

Die linke Hand: Die Fingergelenke zeigen dieselben Veränderungen wie die der rechten Hand. Die mittleren Phalangen des 3. und 4. Fingers gegen die ersten Phalangen subluxiert, dass ein ulnarwärts offener, stumpfer Winkel entsteht. Das Handgelenk noch mehr entstellt als das rechte. Die Beweglichkeit jedoch ein wenig freier. Starkes Knirschen bei Bewegungen. — Der Handrücken schalenförmig eingesenkt. — Deutliche Atrophie der Muskeln. — Beide Daumen sind frei.

Füsse: Die Metatarso-phalangealgelenke zeigen eine beträchtliche, sehr druckempfindliche, weiche Schwellung. Uebrige Gelenke frei. — Keine Tophi. — Keine Lymphdrüsenschwellungen. —

Röntgen: Die Gelenkspalten der beiden Radio-karpalgelenke bedeutend verschmälert, zum Teil auch die der Interkarpal- und Karpo-metakarpalgelenke. In mehreren Interphalangealgelenken der rechten Hand und in dem Metakarpo-phalangealgelenke des Zeigefingers sieht man erhebliche Knochenzerstörungen. — Die Zehen wurden nicht untersucht.

Klinische Diagnose: Prim. progr. chron. Polyarthritis.

Versuchstag	Harnmenge	Harnsäure	Harn-N
1.	680	0,555	9,60
2.	675	0,574	9,69
3.	610	0,592	9,66
4.*	825	**0,855**	10,53
5.	720	0,550	8,88
6.	630	0,536	8,82
7.	575	0,559	8,26
8.	625	0,574	8,49

Das Mittel der endogenen Harnsäurewerte: 0,574 g. Die exogene Harnsäure: 0,281 g. Dauer der Mehrausscheidung: 1 Tag.

11. Fräulein Hilma R., 46 Jahre, Photographin.

Anamnese: Heredität belanglos. — Patientin ist früher stets gesund gewesen. Menses immer regelmässig. Menopause seit $^1/_2$ Jahr. Hat immer trockene Wohnungen gehabt. In ihrer Arbeit ist sie oft der Kälte ausgesetzt worden.

Vor 4 Jahren stellten sich allmählich und schleichend Schmerzen und Steifheit in den meisten Fingergelenken der rechten Hand ein. Hatte ausserdem ziehende Schmerzen in den Oberarmen und im Nacken. Zeitweise geringer, zeitweise schlimmer dauerten die Beschwerden zirka ein Jahr. Dann verschwanden die Schmerzen, nur eine kleine Schwellung der Fingergelenke, die während der Zeit entstanden war und eine leichte Steifigkeit blieben zurück. — Im April dieses Jahres fingen die Schmerzen wieder an. Zuerst wurden die proximalen Gelenke des rechten dritten Fingers angegriffen. Nach und nach dann auch das rechte Handgelenk, die Metakarpo-Phalangealgelenke des rechten und dann des linken Daumens und Zeigefingers. Zuletzt das linke Fussgelenk. Auch die früheren ziehenden Schmerzen im Nacken und den Schultern haben sich wieder eingestellt. Die befallenen Gelenke schwollen alle ein wenig an und wurden druckempfindlich, ausserdem sehr steif. Die letzte Zeit sind die Beschwerden geringer geworden. Sie will nicht Fieber gehabt haben.

Status praesens 21. 11. 1912: Frau in gutem Ernährungszustand. Herz und die anderen inneren Organe ohne pathologischen Befund. Keine abnorme Stellungen der Finger. Aktive und passive Bewegung der befallenen Gelenke nur wenig gehindert, am meisten die basalen Fingergelenke, die nur um 60° bewegt werden können; die Kapseln sind deutlich verdickt, erscheinen beiderseits der Sehnen als weiche, teigige Polster, nur wenig druckempfindlich.

Das rechte Handgelenk ist durch Schwellung der Weichteile ziemlich unförmlich und mässig druckempfindlich. Die Bewegung gar nicht eingeschränkt.

Das linke Talo-Kruralgelenk weist eine sehr druckempfindliche, knorpelhafte Schwellung auf, namentlich am unteren und vorderen Umfang. — Keine ausgesprochene Muskelatrophien. Sonstige Gelenke normal. — Keine Tophi.

Klinische Diagnose: Primäre progressive chronische Polyarthritis.

Versuchstag	Harnmenge	Harnsäure	Harn-N
1.	625	0,300	8,93
2.	670	0,263	9,46
3.	380	0,292	7,92
4.	525	0,225	8,52
5.*	775	**0,510**	10,80
6.	1020	0,206	11,20
7.	1080	0,227	—
8.	1030	0,280	11,11

Das Mittel der endogenen Harnsäurewerte: 0,270 g. Die exogene Harnsäure: 0,240 g. Dauer der Mehrausscheidung: 1 Tag.

12. R. T., 20 Jahre, Arbeiter.

Heredität belanglos. — Früher immer gesund. — Im Mai dieses Jahres wurde er gonorrhoisch infiziert. Drei Wochen später Schmerzen unter den Fersen, die Haut dort gerötet und geschwollen. Nach einigen Tagen wurden die Fussgelenke allmählich schmerzhaft, druckempfindlich, gerötet und geschwollen. Den ganzen Sommer hindurch hatte er diese Beschwerden in den Fussgelenken, bald schlimmer, bald besser. Anfang September verschlimmerte sich sein Zustand bedeutend, er musste im Bett bleiben.

Status praesens 14. 9.: Innere Organe gesund. — Eine bedeutende, teigige Anschwellung der Weichteile beider Fussgelenke; die Haut ein wenig gerötet; ausgesprochene Druckempfindlichkeit; keine Fluktuation; keine Krepitation. Die Bewegungen sehr schmerzhaft aber nicht eingeschränkt.

21. 9. Während der Nacht ist das linke Handgelenk angegriffen worden, ist gerötet, geschwollen und sehr druckempfindlich. Temperatur (abends) 37,8, früher immer unter 37,5.

22. 9. Das linke Knie zeigt dieselben Veränderungen.

22. 12. Während der letzten drei Monate sind keine neue Gelenke angegriffen worden; keine spontane Schmerzen, keine ausgesprochene Druckempfindlichkeit der erkrankten Gelenke. Dagegen noch bedeutende kapsuläre Verdickungen der oben genannten Gelenke; im linken Knie deutliche Fluktuation; die Beweglichkeit des linken Handgelenks sehr eingeschränkt, die der Fussgelenke nur wenig; das Kniegelenk kann normal bewegt werden.

Diagnose: Chronische Polyarthritis auf gonorrhoischer Basis.

Versuchstag	Harnmenge	Harnsäure	Harn-N
1.	975	0,499	—
2.	990	0,578	—
3.	755	0,536	10,75
4.	795	0,394	11,34
5.	880	0,506	11,06
6.	1030	0,405	11,03
7.	950	0,578	10,25
8.*	975	**0,930**	10,41
9.	900	**0,742**	12,57
10.	910	**0,641**	9,80



Versuchstag	Harnmenge	Harnsäure	Harn-N
11.	880	**0,668**	11,12
12.	735	**0,600**	11,65
13.	850	**0,529**	—
14.	715	0,431	—
15.	885	0,480	—
16.	950	0,518	—

Das Mittel der endogenen Harnsäurewerte: 0,499 g. Die exogene Harnsäure: 1,116 g. Dauer der Mehrausscheidung: 6 Tage.

Um einen sicheren Vergleich ziehen zu können, habe ich, wie oben gesagt, mit derselben Methode einige Patienten untersucht, die klinisch weder der Gicht noch des Rheumatismus verdächtig waren. Ich habe hierzu 6 Fälle gewählt, wo die Diagnose: Ulcus ventriculi gesetzt worden war, und die mit Ulkuskur behandelt wurden. Die Diät dieser Patienten war im Anfange der Kur nur Milch und Sahne in steigenden Quantitäten; später bekamen sie allmählich im Laufe der Kur: Hafermehl als Suppe, Brei von Roggenmehl, Eier und Zwieback. Dann bekamen sie auf einmal 300 g Kalbsthymus (frisch gewogen), sonst nach diesem Tage ganz dieselbe Diät wie früher. Während der nachfolgenden Tage haben sie wieder mit derselben purinfreien Diät fortgesetzt, nur mit der Zulage von Butter und weissem Brot. Als Medikamente wurden Subsalicyl. Bismut und Belladonna gebraucht. Bei keinem bestand Fieber. Keine, auch nicht okkulte Blutungen während der Untersuchung. Albuminurie war nicht vorhanden.

Kontrollversuch I, Mann, 41 Jahre:

Versuchstag	Harnmenge	Harnsäure
1.	2060	0,402
2.	1575	0,378
3.	2110	0,404
4.	2123	0,438
5.	2110	0,393
6.*	1780	**0,594**
7.	2130	**0,916**
8.	1680	**0,625**
9.	1965	**0,488**
10.	1450	0,383

Das Mittel der endogenen Harnsäurewerte: 0,403 g. Die endogene Harnsäure: 1,011 g. Dauer der Mehrausscheidung: 4 Tage.

Kontrollversuch II, Mann, 18 Jahre:

Versuchstag	Harnmenge	Harnsäure
1.	3340	0,421
2.	2660	0,365
3.	2560	0,371
4.	2080	0,403
5.	2630	0,347
6.	2630	0,365
7.*	2290	**0,992**



Versuchstag	Harnmenge	Harnsäure
8.	2475	**0,716**
9.	2690	**0,638**
10.	1990	**0,506**
11.	—	**0,413**

Das Mittel der endogenen Harnsäurewerte: 0,379 g. Die exogene Harnsäure: 1,370 g. Dauer der Mehrausscheidung: 5 Tage.

Kontrollversuch III, Fräulein, 32 Jahre:

Versuchstag	Harnmenge	Harnsäure
1.	990	0,251
2.	850	0,390
3.	760	0,289
4.	1035	0,380
5.	1060	0,272
6.	905	0,409
7.	985	0,274
8.	1080	0,293
9.*	1030	**0,578**
10.	1220	**0,532**
11.	1040	0,272
12.	1265	—

Das Mittel der endogenen Harnsäurewerte: 0,320 g. Die exogene Harnsäure: 0,450 g. Dauer der Mehrausscheidung: 2 Tage.

Kontrollversuch IV, Frau, 42 Jahre:

Versuchstag	Harnmenge	Harnsäure
1.	1300	0,429
2.	965	0,352
3.*	1605	**1,007**
4.	990	**0,638**
5.	990	0,368
6.	1410	0,426

Das Mittel der endogenen Harnsäurewerte: 0,390 g. Die exogene Harnsäure: 0,865 g. Dauer der Mehrausscheidung: 2 Tage.

Kontrollversuch V, Mann, 30 Jahre (Ulkus mit Vitium kompliziert):

Versuchstag	Harnmenge	Harnsäure
1.	1860	0,623
2.	2375	0,468
3.	2335	0,525
4.	2790	0,693
5.	2810	0,674
6.	2445	0,649
7.	2370	0,525
8.*	2570	**1,141**
9.	3035	**0,849**
10.	2100	**0,726**
11.	1865	0,506
12.	1960	0,622

Das Mittel der endogenen Harnsäurewerte: 0,595 g. Die exogene Harnsäure: 0,931 g. Dauer der Mehrausscheidung: 3 Tage.



Kontrollversuch VI, Frau, 31 Jahre:

Versuchstag	Harnmenge	Harnsäure
1.	1500	0,349
2.	2075	0,284
3.	1465	0,270
4.	1970	0,435
5.	1535	0,274
6.*	2195	**0,648**
7.	2680	**0,842**
8.	1985	**0,648**
9.	1760	0,435

Das Mittel der endogenen Harnsäurewerte: 0,322 g. Die exogene Harnsäure: 1,172 g. Dauer der Mehrausscheidung: 3 Tage.

Die endogene Harnsäure.

Allgemein wird anerkannt, dass die endogene Harnsäure eine auffallende individuelle Konstanz zeigt. Auch ist sie, wie gleichzeitig von Sivén und Burian und Schur nachgewiesen worden ist, im grossen Ganzen von dem Nahrungs-N unabhängig. Beim Vergleich verschiedener Individuen aber schwanken die endogenen Harnsäurewerte bedeutend. In einer Uebersicht von Burian und Schur über die bis damals (1900) gekannten Individualwerte (bei gesunden Menschen) schwanken die Zahlen zwischen 0,225 und 0,735. Seitdem sind mehrfach bei normalen Menschen Werte gefunden, die sowohl niedriger wie wohl auch höher liegen. Im allgemeinen sind die Verfasser doch darin einig, dass die endogenen Harnsäuremengen bei gesunden Individuen meistens zwischen 0,3 und 0,6 g pro die liegen.

Von Brugsch und Schittenhelm ist nachgewiesen worden, dass bei der Gicht im anfallsfreien Stadium der endogene Harnsäurewert in 80 pCt. „unternormal“ oder „niedrig normal“ ist. Sie teilen ihre Gichtikerfälle nach den endogenen Harnsäuremengen in drei Gruppen:

1. Die Werte sind unternormal niedrig (zwischen 0,0—0,3 g Harnsäure pro die),
2. normal niedrig (zwischen 0,3—0,4 g Harnsäure pro die),
3. normal hoch (zwischen 0,4—0,6 g Harnsäure pro die).

Wenn ich dieser Einteilung folge, sind unter meinen 12 Fällen:

in die erste Gruppe: Fall 3, 4 und 11 als unternormal niedrig einzureihen;

zu der zweiten Gruppe gehören: Fall 1, 2, 5, 8, die als normal niedrig anzusehen wären;

zu der dritten Gruppe gehören: Fall 7, 9, 10, 12.

Folglich liegen die Fälle zum grössten Teile unternormal oder an den unteren Stufen der normalen Höhe. Es gibt keinen einzigen Fall von besonders hohen Werten.

Von meinen Kontrollversuchen fallen 4 in die zweite Gruppe, die



anderen 2 in die dritte Gruppe; kein Fall ist als unternormal niedrig zu bezeichnen; hier liegen folglich die Werte verhältnismässig höher, entsprechen alle dem gewöhnlichen Mittel von 0,3—0,6 g.

Zwei Fälle von Kaufmann und Mohr, wo die Diagnose: chron. rheum. Arthritis gestellt worden war, gaben endogene Werte von 0,436 bzw. 0,470 g Harnsäure, liegen also in der dritten Gruppe. Bei einem Patienten mit „Arthritis chron." fand Laqueur einen endogenen Mittelwert von 0,43 g Harnsäure. In zwei Fällen von „chron. Polyarthritis" fand His endogene Harnsäuremengen, die zwischen 0,300 und 0,400 liegen. v. Hösslin und Kato haben ihre Untersuchungen nur mit Rücksicht auf die Dauer der Mehrausscheidung gemacht. Wenn man aber aus ihren Zahlen die endogenen Mittelwerte berechnet, erhält man Werte, die mit den meinigen ziemlich genau zusammenfallen. Von ihren der Gicht nicht zugehörigen Fällen (insgesamt 9 Fällen) geben nicht weniger als 6 Werte, die als „unternormal niedrig" oder „normal niedrig" zu bezeichnen sind. Nur in 3 Fällen liegen die aus der ersten Periode berechneten endogenen Mittelwerte höher; in 2 Fällen von diesen (Fall 9 und 12) sind aber die aus diesen Zahlen berechneten endogenen Mittelwerte als zu hoch zu schätzen, weil während der ersten Tage wahrscheinlich noch exogene Harnsäure ausgeschieden wird; die viel konstanteren Werte der letzten Periode liegen jedenfalls viel niedriger. In keinem von ihren Fällen kommt die endogene Harnsäure über 0,6 g.

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, dass genau wie bei gesunden Menschen auch bei den hierhergehörigen chronischen Gelenkleiden die endogenen Harnsäuremengen individuell verschieden hoch liegen, dass diese Mengen aber hier am meisten unter oder nur wenig über den unteren normalen Grenzwert von 0,3 g pro die liegen, und dass sie dem oberen Grenzwert von 0,6 g pro die nicht übersteigen. Ich kann folglich in dieser Hinsicht der Gicht keine Sonderstellung den anderen chronischen Gelenkleiden gegenüber geben. Irgendeine Bedeutung für die Differentialdiagnose kommt demnach den endogenen Harnsäurewerten nicht zu.

Die exogene Harnsäure.

Während die Menge endogener Harnsäure individuell sehr verschieden ist, sind die von den Nahrungspurinen herrührenden Purinmengen des Harns nach Burian und Schur „von der Individualität des die Nahrungspurine aufnehmenden Organismus unabhängig und werden bloss durch die Natur des betreffenden Nahrungspurins bestimmt. Vom Hypoxanthin-N und ebenso von dem Puringruppen-N der (vorwiegend hypoxanthinhaltigen) Nukleine des Muskels, der Leber und der Milz geht beim Menschen etwa die Hälfte, von dem Puringruppen-N des (vorwiegend adeninhaltigen) Thymusnukleins nur etwa ein Viertel in Harnpurin- (und zwar wesentlich Harnsäure-) N über". Im Gegensatz hierzu



zeigten Schreiber und Waldvogel, dass die exogenen Harnpurinmengen individuell verschieden sind. Während Bloch in seinen Versuchen mit Hefenukleinsäure zu denselben Resultaten wie Burian und Schur gekommen ist, stellen sich Brugsch und Schittenhelm entschieden auf die andere Seite.

Wenn man die exogene Harnsäure bei den nicht gichtischen Patienten von v. Hösslin und Kato berechnet, erhält man Werte, welche den nach Burian und Schur zu erwartenden gegenüber meistens als sehr niedrig zu betrachten sind. Mehrere andere Autoren sind bei Gesunden zu demselben Resultat gekommen.

Ich stelle hier in Tabelle 1 die Ergebnisse, zu denen ich in meinen Untersuchungen gekommen bin, zusammen. Ich berechne dabei, dass 100 g Kalbsthymus rund 0,4 g Purinbasen-N enthalten, in Harnsäure umgerechnet = 1,2 g. In den Fällen, wo 300 g Kalbsthymus gegeben sind, ist folglich die zugeführte Purinmenge = 3,6 g Harnsäure zu setzen. Im Fall 4 und 6 (in 200 g Kalbthymus) nur 2,4 g Harnsäure. Es wäre also nach Burian und Schur eine exogene Harnsäuremenge von etwa 0,9 g (im Fall 4 und 6 von etwa 0,6 g) zu erwarten.

Tabelle 1.

Fall	Versuchs-objekt u. Alter	Klinische Diagnose	Exogene Harnsäure	In Proz. der zugeführten Harnsäure	Dauer der Mehrausscheidung Tage
1	Frau, 37 J.	Sekund. chron. Gelenkrheum.	0,946	26	2
2	„ 54 „	Arthritis deformans	0,540	15	2
3	„ 54 „	Sekund. chron. Gelenkrheum.	0,392	11	2
4	„ 28 „	do.	0,457	19	2
5	„ 51 „	Prim. chron. progr. Polyarthritis	0,686	19	2
6	„ 40 „	do.	1,153	48	7
7	„ 28 „	do.	1,198	33	7
8	„ 49 „	do.	0,503	14	2
9	Mann, 23 „	do.	0,949	26	5
10	Frau, 42 „	do.	0,281	8	1
11	„ 46 „	do.	0,240	7	1
12	Mann, 24 „	Chron. Polyarthritis auf gon. Basis	1,116	31	6

Im Vergleich folgt hier Tabelle 2 über die Resultate bei meinen Ulkuspatienten.

Tabelle 2.

Versuchs-objekt	Alter Jahre	Exogene Harnsäure	In Proz. der zugeführten Harnsäure	Dauer der Mehr-ausscheidung Tage
Mann	41	1,011	28	4
„	18	1,370	38	5
Frau	32	0,450	12,5	2
„	42	0,865	24	2
Mann	30	0,931	26	3
Frau	31	1,172	32,5	3



Auf die oben erörterte Frage nach der Relation der von der Nahrung herrührenden, im Harn ausgeschiedenen Harnsäuremenge zu der ganzen Nahrungspurine muss ich aus diesen Resultaten die Antwort geben, dass bei den verschiedenen Formen der chronischen Polyarthritiden keine solche vom Individuum unabhängige Relation im Sinne von Burian und Schur besteht. 3 von meinen 12 Fällen zeigen höhere Werte als die nach Burian und Schur zu erwartenden; in 7 Fällen liegen die Werte, zum Teil recht bedeutend, niedriger. Eine mangelhafte Resorption ist, nach den Harn-N-Mengen zu urteilen, nicht vorhanden gewesen.

Die niedrige exogene Harnsäuremenge, wenn auch gewissermassen der Gicht charakteristisch, ist ja keineswegs als ein konstantes Symptom dieser Krankheit zu betrachten; wenigstens nicht in jedem Stadium des Leidens. Da aber die exogenen Harnsäuremengen in dieser Weise schwanken und gar nicht selten auch bei nicht gichtischen Individuen sehr niedrig sind, ist es klar, dass der Menge der exogenen Harnsäure für die Differentialdiagnose zwischen gichtischen und nicht gichtischen Gelenkerkrankungen gar keine Bedeutung zukommt.

Die Zeit, die der normale Organismus braucht, um sich der exogenen Harnsäuremengen zu entledigen, wird als eine „kurze" angegeben. Von der Nukleinsäure sagen Brugsch und Schittenhelm, dass sie „restlos zur Resorption gelangt, an demselben Tage im Stoffwechsel umgesetzt und wieder in den Endprodukten ausgeschieden wird". In seinem vierten Versuch rechnet Bloch noch eine fünftägige Mehrausscheidung nach 10 g Nukleinsäure als normal. His hält 3—4 Tage als das Normale. In Weintrauds Versuchen war die Mehrausscheidung nach 1000 g Kalbsthymus nur noch am nächsten Tage zu bemerken. Auch in den Versuchen von Burian und Schur mit Kalbsthymus (in Gaben von 620, 500, 140 und 60 g) überdauerte der Anstieg die Verabreichung des Thymus jedesmal nur einen Tag. In den Fällen von v. Hösslin und Kato war die Mehrausscheidung allgemein in den zwei ersten Tagen nach der Zulage von 10—15 g Nukleinsäure beendigt; im Fall 5 und 12 dauerte sie 5 bzw. 4 Tage, was sie noch als normal betrachten. In meinen Kontrollversuchen schwankte die Ausscheidungsdauer zwischen 2—5 Tagen. Es scheint folglich, als ob die Mehrausscheidung nach Zulage sowohl von Nukleinsäure wie Kalbsthymus im allgemeinen in den ersten 2 Tagen beendigt ist, dass sie aber mitunter auch bei Gesunden 4—5 Tage dauern kann. Ferner scheint in weitem Umfang die Grösse der Zufuhr nur wenig auf die Ausscheidungsdauer einzuwirken.

Wie aus der Tabelle 1 zu sehen ist, war die Ausscheidung der exogenen Harnsäure bei meinen Gelenkkranken im allgemeinen eine sehr schnelle, dauerte nur 1—2 Tage. Nur in 4 Fällen dauerte die Mehrausscheidung länger, 5—7 Tage.



Wenn folglich eine mehr als 5 tägige Dauer der exogenen Harnsäureausscheidung nach dem oben gesagten als eine zu langsam und verschleppte anzusehen ist, und da diese verschleppte Ausscheidung der exogenen Harnsäure nach der herrschenden Ansicht die Gicht charakterisiert, wären unter meinen 12 Fällen, die klinisch ziemlich einwandfrei von nicht gichtischer Natur zu sein scheinen, nach diesen Untersuchungen drei als gichtische Arthritiden zu betrachten, nämlich Fälle 6, 7 und 12.

Dass im Falle 6 wirklich eine gichtische Erkrankung vorliegt, halte ich nicht für ausgeschlossen, und zwar nicht nur wegen der verhältnismässig langen Ausscheidungsdauer im ersten Versuch, sondern vielmehr wegen der geschilderten eigenartigen Verhältnisse beim zweiten Versuch. Dass auch im Falle 7 Gicht vorliegt, ist ja nicht unmöglich; ebenso lässt sich nicht verneinen, dass im Falle 12 die Gelenkaffektion nicht von genorrhoischer Natur, sondern auf eine gichtische Veranlagung des Patienten zurückzuführen sei.

Doch meine ich, dass bei der Beurteilung der Dauer der exogenen Harnsäureausscheidung Vorsicht von Nöten ist. Denn die Art des Abklingens der Mehrausscheidung macht es mitunter unsicher, wie lang diese anzusetzen ist. Wenn, wie im Falle 7, die Werte an den 5 bis 7 Tagen nach der Purinzulage *unter* einzelnen Werten der endogenen Periode und nur wenig über den mittleren endogenen Werten liegen, ist eine abnorm langsame Ausscheidung der exogenen Harnsäure meiner Meinung nach nicht mit Sicherheit festgestellt. Es ist ja klar, dass man hier wie in der endogenen Periode mit spontanen Schwankungen zu rechnen hat.

Auch in den Fällen, wo die Mehrausscheidung schon innerhalb der ersten 5 Tage beendigt ist, ist kein sicherer Beweis geliefert, dass eine Krankheit nichtgichtischer Natur vorliegt. Denn auch bei Gichtikern, namentlich in einer anfallsfreien Periode, kann die Steigerung nach der Purinzulage schon in dieser Zeit abgeschlossen sein. Bei den Gichtikern von *Kaufmann* und *Mohr* waren z. B. in den Fällen 2—4 nach 3 bis 4 tägiger Zufuhr von je 300 g Kalbsthymus die endogenen Werte nach 2—3 Tagen wieder erreicht.

Die Bedeutung der Ausscheidungszeit der exogenen Harnsäure für die Differentialdiagnose der Gicht ist folglich nur eine geringe.

Aus meinen Untersuchungen wäre demnach folgendes zu schliessen:

Die Besonderheiten bei der Harnsäureausscheidung, die man als für die Gicht eigentümlich betrachtet, sind nicht in dem Grade dieser Krankheit charakteristisch, dass sich nur auf diesen eine Differentialdiagnose zwischen den gichtischen und nichtgichtischen Gelenkerkrankungen stellen liesse.

Was zuerst die **niedrigen endogenen Harnsäuremengen** *betrifft, scheinen im Gegenteil die Verhältnisse ziemlich gleichartig*



bei den Polyarthritiden gichtischer und nichtgichtischer Natur zu liegen.

Die **exogenen Harnsäuremengen** schwanken so bedeutend und unregelmässig, dass auch diese uns keine Hilfe für die Diagnose leisten können.

Die **Ausscheidungszeit der exogenen Harnsäure** scheint gewiss bei den nichtgichtischen Gelenkerkrankungen öfter eine kürzere zu sein als bei der Gicht. Doch ist dieser Unterschied weder so regelmässig noch so scharf, dass er die Diagnose an und für sich sichern könnte.

Folglich ist es nicht möglich, nur aus den Ausscheidungsverhältnissen der endo- und exogenen Harnsäure sicher zu schliessen, ob im gegebenen Falle eine Polyarthritis gichtischer oder nichtgichtischer Natur ist.

Literatur.

1) Bloch, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1905. Bd. 83. S. 495. — 2) Brugsch und Schittenhelm, Der Nukleinstoffwechsel und seine Störungen. Jena 1910. — 3) Burian und Schur, Pflügers Arch. Bd. 80. S. 241. Bd. 87, S. 239. — 4) His, Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 15 u. 20. — 5) v. Hösslin und Cato, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 99. S. 301. — 6) Hoffa und Wollenberg, Arthritis deform. und sogenannter chronischer Gelenkrheumatismus. Stuttgart 1908. — 7) Kaufmann und Mohr, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 74. — 8) Laqueur Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 19. — 9) Pribram, Nothnagels Handbuch. 10) Schreiber und Waldvogel, Arch. f. exp. pathol. Bd. 32. — 11) Sivén, Skand. Arch. XI. S. 123. — 12) Weintraud, Berliner klin. Wochenschr. 1895. Nr. 32.



X.

Studien über Adrenalinglykosurie beim Menschen.

Von

Dr. **Anastazy Landau** (Warschau).

Ebenso wie vor 40 Jahren die pathologische Anatomie und vor 20 die Bakteriologie die gesamte Medizin beherrschten, so wird sie heutzutage durch das Problem der inneren Sekretion beherrscht. Eigentlich besitzt jedes Organ seine eigene innere Sekretion, denn es sondert in den Kreislauf gewisse Substanzen ab, welche auf entfernte Organe einwirken, und es beteiligt sich auf diese Weise an der Regulierung des komplizierten Mechanismus der gesamten Lebenserscheinungen. — Es ist aber ein Brauch geworden, den Begriff der inneren Sekretion nur mit einer Reihe von Organen zu verknüpfen, welche nach dem Typus drüsiger Epithelorgane aber ohne Ausführungsgang gebaut sind und deren eigentliche Funktion es ist in den Kreislauf spezifische, von Starling Hormone genannte Substanzen zu sezernieren. Die Schilddrüse, die Nebennieren, Pankreas, Hypophysis, Ovarien usw. bilden ein funktionell nicht zu trennendes Ganze, so dass man diese Organe gewissermassen zu einem hormonbildenden System vereinigen kann, welches die wichtigsten Lebensäusserungen, wie die Reizbarkeit des Nervensystems, die Wachstumsprozesse des Organismus und das Gesamtbild der Stoffwechselvorgänge regulieren soll.

Ueber die Bedeutung und Funktion der Rindensubstanz der Nebennieren sind wir bis jetzt nur wenig orientiert; es existiert dagegen eine enorme Literatur, welche sich mit der Wirkung des in der chromaffinen Substanz enthaltenen Adrenalins beschäftigt. Trotz unzähliger Experimente ist die prinzipielle Frage bis jetzt unentschieden geblieben, ob das Adrenalin als ein Produkt der inneren Sekretion der Nebennieren zu betrachten sei, welches konstant in die Blutzirkulation übergehe, oder ob es eine Substanz sei, welche in den Nebennieren entstehe und an Ort und Stelle weiteren Metamorphosen unterliege.

Die grosse Mehrzahl der Autoren betrachtet das Adrenalin als ein spezifisches Hormon der Nebennieren, dessen Aufgabe es ist, im sympathischen System einen gewissen Tonus aufrecht zu erhalten und dessen Angriffspunkt die peripheren Endigungen der sympathischen Nerven in der glatten Muskulatur und in den Drüsenzellen (Myoneuraljunktion) darstellen. Eine ganz abweichende Stellung nimmt Popielski (16) ein,

der seine Ansicht durch Tatsachen zu stützen sucht; er behauptet nämlich, das Adrenalin wäre kein normales Sekret der Nebenniere und ginge in die Blutzirkulation nur unter pathologischen Bedingungen über, und zwar wenn es künstlich aus den Nebennieren ausgepresst wird. Er hebt dabei den Umstand hervor, dass es unmöglich ist im normalen Blute, mit der einen Ausnahme — nämlich in den Nebennierenvenen — die Anwesenheit von Adrenalin nachzuweisen [O'Connor (1)], und dass Tiere, bei welchen die Nebennieren entfernt wurden, nicht dem Adrenalinmangel zufolge zugrunde gehen, da ihr Blutdruck und die Reizbarkeit des sympathischen Systems nur geringe Abweichungen von der Norm aufweisen, sondern zufolge der Vergiftung mit einer Substanz, welche in den Nebennieren weiter verarbeitet werden sollte. Es würde uns zu weit führen, wollten wir alle Argumente für und gegen jede der genannten Hypothesen auseinandersetzen und deshalb beschränke ich mich auf den Hinweis, dass ich in meinen folgenden Ausführungen über die Wirkung des Adrenalins auf den Kohlehydratstoffwechsel der Hormonentheorie huldige, denn die prinzipielle Einwendung Popielskis, nämlich die des Fehlens von Adrenalin im zirkulierenden Blute, gestützt auf die Unmöglichkeit seine Anwesenheit nachzuweisen, lässt sich nicht im ganzen Umfange aufrechterhalten. Von vielen anderen Substanzen haben wir die Gewissheit, dass sie im Blute zirkulieren müssen, trotzdem wir nicht imstande sind, sie mit unseren gegenwärtigen Methoden nachzuweisen, und was das Adrenalin anbetrifft, so zirkuliert es im Blute jedenfalls in millionenfacher oder noch grösserer Verdünnung.

Das Adrenalin steht in chemischer Hinsicht nahe den Alkaloiden, ist ein Derivat des Brenzkatechins ($C_{19}H_{13}NO_3$) und in physiologischer Hinsicht ist es ein hervorragendes „sympathikotonisches“ Mittel, d. h. es ruft im Bereiche des sympathischen Systems eine gewisse Spannung hervor, indem es seine peripheren Endigungen analog dem elektrischen Strome reizt. In den Organismus eingeführt, äussert das Adrenalin seine Wirkung in zwei Hauptrichtungen: es steigert den Blutdruck, was für den Nebennierenextrakt zum ersten Male durch Cybulski und Szymonowicz nachgewiesen worden war, und ruft Glykosurie hervor. Die zuckertreibende Eigenschaft des Nebennierenextraktes wurde im Jahre 1901 durch Blum (2) entdeckt, und diese Tatsache gehört zu den wichtigsten Entdeckungen auf dem Gebiete der Lehre vom Diabetes mellitus, denn sie hat Anlass zu äusserst zahlreichen experimentellen und klinischen Forschungen gegeben. Die grosse Mehrzahl der Untersuchungen über die zuckertreibenden Eigenschaften des Adrenalins und ihre Bedeutung für das Verständnis des Mechanismus der Entstehung des Diabetes sind an Tieren ausgeführt worden. Solche Untersuchungen haben zweifellos eine enorme allgemein-pathologische Tragweite, man kann sie aber unmöglich buchstäblich auf die menschliche Pathologie übertragen. In der Frage des Kohlehydratstoffwechsels spielt die Tier-



gattung wahrscheinlich eine nicht minder wichtige Rolle, wie wir das auf anderen Gebieten der Stoffwechsellehre erfahren haben. Als Beispiel will ich hier nur die Tatsache erwähnen, dass die Pankreasexstirpation bei Säugetieren einen schweren Diabetes nach sich führt, während derselbe Eingriff bei Vögeln nur zur Hyperglykämie ohne nachfolgende Glykosurie führt. Bald nach der Entdeckung Blums, dass die subkutane Einverleibung von Nebennierenextrakt bei Kaninchen Glykosurie hervorrufe, haben Bierry und Gruzewska (3), Noel Paton u. a. an Kaninchen, Hunden usw. den Nachweis geliefert, dass das reine Adrenalin dieselbe Eigenschaft besitzt und dass die Adrenalinglykosurie konstant von Hyperglykämie begleitet ist. In der Regel genügen 1 bis 2 mg Adrenalin um nach 30—60 Minuten eine einige Stunden dauernde Glykosurie hervorzurufen. Wiederholte Adrenalininjektionen, auf längere Zeit verteilt, haben zwar ausgesprochene Hyperglykämie zur Folge, rufen aber keine Glykosurie hervor, was sich durch verminderte Empfindlichkeit der Nieren auf den Zuckerüberschuss des zirkulierenden Blutes, auf eine gewisse Angewöhnung an die Hyperglykämie [Pollak (4)] erklären lässt.

Aus Untersuchungen von Agatschanianz (5), Pollak (l. c.), Morel und Kareff (6), Wilenko (7) usw. folgt, dass die Adrenalinhyperglykämie und -glykosurie von einem Glykogenschwund in der Leber und den Muskeln begleitet wird; dies würde beweisen, dass das Adrenalin die Glykogenvorräte mobilisiere und diese in der Form von Zucker in die Blutzirkulation schleudere. Das Adrenalin besitzt nicht bloss die Eigenschaft der Glykogenmobilisierung, sondern es ist auch imstande, den Organismus unter ungünstigen Bedingungen zur Glykogen- und Zuckerbildung aus kohlehydratfreiem Material — Eiweiss und Fett — zu veranlassen. In den Versuchen von Blum und Pollak führten Adrenalininjektionen zur Hyperglykämie und Glykosurie selbst bei Tieren, welche durch Hungern oder Strychninkrämpfe fast glykogenfrei gemacht worden sind, und Pollak ist es gelungen, durch steigende Adrenalinmengen bei hungernden Tieren einen Glykogengehalt der Leber zu erzielen, wie wir ihn nur bei reichlich mit Kohlehydraten gefütterten Tieren zu finden gewöhnt sind. Dasselbe lässt sich aus Versuchen über die Steigerung der Glykosurie bei durch Pankreasexstirpation diabetisch gemachten Tieren durch Adrenalin folgern [Noel Paton (17), Doyon, Morel und Kareff (l. c.), Eppinger, Rudinger und Falta (8) u. a.].

Der Mechanismus der zuckertreibenden Wirkung des Adrenalins ist nur in seinen Grundzügen bekannt. Da die Adrenalininjektion dieselben Veränderungen im Organismus hervorruft, wie der Claude-Bernardsche Stich am Boden des 4. Ventrikels, da die Durchschneidung beider Nn. splanchnici ihre Wirkung nicht verändert, ist die Annahme gerechtfertigt, dass das Adrenalin die peripheren Endigungen des sympathischen Nerven in der Leber, deren Zentrum sich am Boden des 4. Ventrikels befindet, reizt. Ich will nicht näher auf die Frage eingehen, ob die mobilisierende

Wirkung des Adrenalins auf gesteigerter Produktion diastatischer Fermente in der Leberzelle, oder auf einer gesteigerten funktionellen Tätigkeit derselben beruht, nur noch eine Eigenschaft des Adrenalins will ich erwähnen, welche vor kurzem von Wilenko (9) entdeckt wurde, nämlich den hemmenden Einfluss auf die Prozesse der Zuckerverbrennung im Organismus. Diese Tatsache ist von grosser Bedeutung in der Pathogenese des menschlichen Diabetes und wurde durch Untersuchungen über den respiratorischen Quotient ermittelt. Dieser Quotient steigt bei hungernden Tieren, welchen man Glykose darreicht, und nähert sich an 1., bleibt dagegen unverändert, wenn man gleichzeitig mit der Zuckerdarreichung subkutan Adrenalin injiziert. — Zusammenfassend darf man sagen, dass das von aussen zugeführte Adrenalin eine gesteigerte Mobilisierung des Glykogens (resp. mit gleichzeitiger Steigerung seiner Produktion) verursacht, was zur Hyperglykämie und Glykosurie führt. — Da in den Nebennierenvenen die Anwesenheit von Adrenalin festgestellt wurde, so erscheint die Annahme nicht unwahrscheinlich, dass normaliter das Adrenalin in minimalen Mengen konstant in die Blutzirkulation gelangt. — Mit Rücksicht auf die eben erwähnten Eigenschaften des Adrenalins muss man die Nebennieren als ein Organ betrachten, welches den Zuckergehalt des Blutes und folglich den gesamten Kohlehydratstoffwechsel überwacht. Tatsächlich wurde festgestellt, dass nach der Entfernung der Nebennieren bei Tieren der Zuckergehalt des Blutes abnimmt und das Glykogen aus der Leber schwindet; bei Leuten mit Morbus Addisoni wurde wiederholt Hypoglykämie beobachtet.

Das experimentelle Material, betreffend die Adrenalinglykosurie, bei Tieren ist sehr reichlich; dagegen sind Versuche am Menschen spärlich, obwohl die Injektion von 1 mg Adrenalin ein ganz harmloser Eingriff ist. Als Beweis kann die Tatsache dienen, dass systematische Adrenalininjektionen eine Behandlungsmethode der puerperalen Osteomalacie darstellen. Die ersten Versuchsergebnisse nach subkutanen Adrenalininjektionen wurden aus der Wiener von Noordenschen Klinik durch Eppinger und Hess (10) veröffentlicht. In ihren 13 Fällen gingen die Autoren nicht gleichmässig vor, denn die Injektionen wurden bei den einen ohne irgendwelche Vorbereitung ausgeführt, bei den anderen nach vorausgegangener Darreichung von 100 g Glykose. Im ganzen trat unter diesen 13 Fällen Glykosurie in 5 Fällen auf, sie schwankte zwischen 1,4 und 7,9 g pro die. Ich beschränke mich hier auf die Anführung der Zahlen von E. und H. und werde auf ihre Schlüsse über die sogenannte Sympathiko- und Vagotonie garnicht eingehen. Ein recht umfangreiches Versuchsmaterial über die Adrenalinglykosurie haben aus derselben Klinik Falta, Newburgh und Nobel (11) veröffentlicht; diese behaupten, die Glykosurie nach der Injektion von 1 mg Adrenalin wäre nicht konstant. Petren und Thorling (12) haben unter 37 untersuchten Fällen die Adrenalinglykosurie in 13 festgestellt; die Zuckermengen schwankten von



einigen Dezigrammen bis 9 g. Reichenstein (13) hat aus der Lemberger Klinik 54 Fälle (schwangere Frauen und Diabetiker nicht mitgerechnet) zusammengestellt. Nach der Injektion von 1 mg Adrenalin beobachtete er nur zweimal Glykosurie, mit dem Gesamtergebnis von 0,76 g. Wurde dagegen den untersuchten Personen im voraus 100 g Glykose dargereicht, so trat Glykosurie in 68 pCt. aller Fälle ein; die Zuckermengen betrugen von 1 bis 18 g; die höchsten Grade von Glykosurie wiesen Personen auf, welche mit funktionellen Neurosen behaftet waren. Wilenko erzielte unter 3 Versuchen in 2 eine geringfügige Glykosurie. Dies ist beinahe alles, was es an Experimenten am Menschen gibt. Die Zahl der Versuche ist zwar nicht klein, aber es sind in ihnen ernste Lücken vorhanden. Mit der einen Ausnahme — den wenigen Versuchen von Wilenko — beschränkten sich alle Autoren auf die Harnuntersuchung und liessen das Blut ganz ausser Acht. Es ist aber eine wohlbekannte Tatsache, dass die Nieren in der Entstehung der Glykosurie nicht die Rolle eines passiven Filters spielen, und dass der Harn nicht immer ein genaues Bild der im Blute vorkommenden Vorgänge darstellt. Das Blut kann einen Zuckerüberschuss enthalten, welcher dank einer Störung der Durchlässigkeit der Nieren nicht nach aussen gelangen kann. Mit anderen Worten, man darf sich bei Versuchen über Glykosurie nicht auf die Harnuntersuchung beschränken; ebensowenig ist es erlaubt, will man genau die durch Adrenalin hervorgerufene Störung kennen lernen, sich auf die Untersuchung des in 24 Stunden abgesonderten Harns beschränken, wie die Mehrzahl der Autoren vorging.

Ich habe meine Versuche an 9 Personen ausgeführt, welche immer nüchtern zu Untersuchungszwecken verwendet wurden. Da das Adrenalin bei nicht vorbehandelten Personen nicht konstant und selten (bei Reichenstein in 3 pCt.) Glykosurie hervorruft, so spritzte ich immer 1 mg Adrenalin ein unmittelbar nach der Einnahme von 150 g Trauben- oder Rohrzucker oder von 100 g Fruchtzucker in 400 ccm Tee. — Da ich eine Reihe von Parallelversuchen an ein und derselben Person ausgeführt habe, konnte ich auf diese Weise Schwankungen in der Intensität derGlykosurie abhängig von der Art des einverleibten Zuckers feststellen. Der Harn wurde in den ersten 2—3 Stunden halbstündlich (quantitativ nach der Bangschen Methode und polarimetrisch) untersucht; in einer ganzen Reihe von Fällen wurde 2—$2^1/_2$ Stunden nach der Injektion ein Aderlass (50 bis 100 ccm Blut) gemacht zum Zwecke der Bestimmung des Blutzuckers (Methode nach Bang); der Aderlass wurde einige Male wiederholt. Einen oder mehrere Tage vor dem eigentlichen Versuche bekamen die Versuchspersonen frühmorgens nüchtern Kohlenhydrat ohne Adrenalin, um aus der Adrenalinglykosurie den alimentären Faktor zu eliminieren. Es ist bekannt, dass nach einmaliger Ueberladung des Organismus mit grösseren Mengen irgendwelchen Kohlenhydrates der Ueberschuss, welcher die momentanen energetischen Bedürfnisse des Organismus überschreitet,

in der Leber in der Form von Glykogen aufgestapelt wird. Der Zucker, welcher in der Leber nicht zurückgehalten worden ist, gelangt in den Kreislauf, ruft Hyperglykämie hervor und wird mit dem Harne ausgeschieden. Unter normalen Bedingungen beträgt die Assimilationsgrenze für Trauben-, Rohr- und Fruchtzucker etwa 120—150 g; und diese Quantitäten rufen entweder gar keine Glykosurie hervor, oder die Menge des ausgeschiedenen Zuckers überschreitet nicht einige Dezigramme. Ich gehe jetzt zur Besprechung meiner Versuchsergebnisse über. — Von 7 Personen, welche auf alimentäre Glykosurie nach der Darreichung von 150 g Traubenzucker untersucht wurden, reagierte nur eine (Nr. 5) abnorm, denn sie schied 3,56 g Zucker aus; davon wurde 1,75 g im Laufe von $1^1/_2$ Stunden ausgeschieden und der Rest in $3^1/_2$ Stunden. Der klinische Verlauf des Falles, in welchem Neurasthenie diagnostiziert worden war, gab gar keine Anhaltspunkte für die Eruierung der Ursache der Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Traubenzucker; vielleicht ist diese Herabsetzung der Vorläufer eines dem Kranken in der Zukunft drohenden Diabetes! In 2 Fällen wurde das Blut 2 mal untersucht; einmal nüchtern, und dann 2 Stunden nach der Zuckerdarreichung. Nüchtern bekam ich normale Zahlen 0,107 und 0,113 pCt.; nach der Darreichung von Traubenzucker stieg zwar der Zuckergehalt des Blutes auf 0,13 und 0,155 pCt., aber diese Zunahme war nicht imstande Glykosurie hervorzurufen. — Adrenalin wurde nach der Zuckerdarreichung 5 mal injiziert. In allen Versuchen trat Glykosurie auf; ihr Grad schwankte aber beträchtlich und zwar von 0,1 bis 18,6 g, oder in Prozenten ausgedrückt: von Spuren bis 5,3 pCt. (Nr. 5) in einzelnen Harnportionen. Der Fall Nr. 5, in welchem verminderte Toleranz für Traubenzucker festgestellt worden war, nahm keineswegs die erste Stelle unter den Fällen von Adrenalinglykosurie ein. Im Adrenalinversuche schied diese Person 13,06 g aus, d. h. um 5 g Traubenzucker weniger als Fall Nr. 1, welcher sich bei der Probe auf Vorhandensein der alimentären Glykosurie normal verhalten hat. Auch hinsichtlich der prozentuellen Intensität der Glykosurie haben wir keinen Unterschied zwischen Fall 5 und den übrigen festgestellt. — Dies spricht dafür, dass die alimentäre und die Adrenalinglykosurie ganz unabhängig voneinander sind, ein Schluss, welchen auch Falta bezüglich des Diabetes gemacht hat. In der Regel trat die Glykosurie eine Stunde nach der Adrenalininjektion auf; nur in einem Falle (Nr. 5) wurde sie früher beobachtet, nämlich nach 30 Minuten; die Dauer der Zuckerausscheidung betrug ebenso wie bei Tieren 4—5 Stunden; das Maximum erreichte die Zuckerausscheidung in der Regel 3 Stunden nach der Injektion. — Von den 5 Versuchen mit Traubenzucker und Adrenalin war in 3 das Blut untersucht worden; und in allen habe ich beträchtliche Hyperglykämie 0,211—0,271 feststellen können. — Ich will hier hervorheben, dass der Grad der Hyperglykäm und der Glykosurie nicht streng parallel ver-

laufen: bei 0,211 pCt. Blutzuckergehalt war die gesamte Zuckerausscheidung 0,1 und bei 0,271—18,6 g.

Diese uns übrigens schon aus der Diabeteslehre wohlbekannte Erscheinung liefert einen neuen Beweis, wie grossen Einfluss die Nierentätigkeit auf die Entstehung der Glykosurie besitzt.

Sehr interessante und ganz unzweideutige Ergebnisse hat uns die 2. Serie von 12 Versuchen mit Lävulose geliefert; die Versuche wurden an 6 Personen ausgeführt. Jede bekam zweimal nüchtern je 100 g Fruchtzucker, wobei bei der zweiten Darreichung 1 mg Adrenalin injiziert wurde. Es handelte sich für mich um die Entscheidung der prinzipiellen Frage, ob das in der Leber aus einer Ketose entstandene Glykogen auf den Adrenalinreiz anders oder ebenso reagiere, wie der aus der Aldose — Traubenzucker entstandene. Die Toleranz für Fruchtzucker unterscheidet sich in der Norm gar nicht von der Toleranz für Traubenzucker, denn die Assimilationsgrenze beträgt für beide Kohlehydrate 120—150 g. Nur bei Leberkrankheiten sind wir leicht imstande Lävulosurie schon nach der Darreichung von 100 g Fruchtzucker hervorzurufen. Von den 6 untersuchten Personen hielten 4 die ganze eingeführte Lävulosemenge zurück und verbrannten sie restlos und 2 schieden Spuren dieses Zuckers aus (0,14 und 0,93 Nr. 4 und 7), welche qualitativ nach der Seliwanoffschen und quantitativ nach der Bangschen Methode bestimmt wurden. Diese zwei Personen waren auch wirklich leberleidend: die erste hatte Gallensteine und war momentan anfallsfrei; bei der zweiten war ein chronischer Ikterus durch narbige Verwachsung der Choledochusmündung vorhanden (Sektionsfall). In der Tabelle I und II sind die Zahlen zusammengestellt, welche die Lävuloseausscheidung nach Adrenalininjektionen quantitativ wiedergeben; sie zeigen, dass die zuckertreibende Fähigkeit des Adrenalins für Fruchtzucker im Vergleich zum Traubenzucker sehr gering ist. Von den 4 Personen, welche keine alimentäre Lävulosurie aufgewiesen haben, blieb bei zweien auch nach der Adrenalininjektion das Ergebnis negativ und bei den zwei anderen war die Lävuloseausscheidung im Harne sehr spärlich (0,46 und 0,12 g). Bei den Patienten Nr. 4 und 7, bei welchen alimentäre Lävulosurie festgestellt worden war, stieg die Lävuloseausscheidung nach der Adrenalininjektion kaum um 0,16 und 0,2 g, d. h. das Ergebniss ist dasselbe wie bei den Patienten 3 und 5. Schon ein flüchtiger Blick auf die Zahlen bei Versuchen mit Trauben- und Fruchtzucker liefert genügende Beweise für die Annahme, dass die Zuckerausscheidung nach Adrenalin von der chemischen Struktur des eingeführten Kohlehydrats in hohem Maasse abhängig ist. Z. B. im Versuche 1 mit Traubenzucker und Adrenalin hat der Patient 18,6 g Traubenzucker im Harne ausgeschieden und in einem analogen Versuche mit Lävulose waren im Harne keine Spuren von Lävulose nachweisbar; die Versuchsperson Nr. 5 schied unter ganz

analogen Bedingungen 13,06 g Traubenzucker und nur 0,12 g Fruchtzucker aus. Auf die angeführten Zahlen gestützt und mit Rücksicht auf die Tatsache, dass die Zuckerausscheidung nach Adrenalin eine Folge der Mobilisierung der Glykogenvorräte der Leber darstellt, müssen wir zu der Annahme gelangen, dass es so viele Glykogenarten wie Hexosen gäbe, und dass das nach der Lävulosedarreichung in der Leber aufgespeicherte Fruktogen sich gegen die Adrenalinwirkung mehr refraktär verhalte und sich schwerer mobilisieren lasse als das aus Traubenzucker entstandene Dextrogen. Mit unseren Ergebnissen übereinstimmende Resultate hat in

Ta

	Art des Kohle-hydrats	Adrenalin	Quantität in 30 Min.			Quantität in 1 Stunde			Quantität in $1^1/_2$ Std.			Quantität in 2 Stunden		
	g	g	d. Harns in ccm	d. Zuckers in pCt.	d. Zuckers in g	d. Harns in ccm	d. Zuckers in pCt.	d. Zuckers in g	d. Harns in ccm	d. Zuckers in pCt.	d. Zuckers in g	d. Harns in ccm	d. Zuckers in pCt.	d. Zuckers in g
1. Z. 7. 11.	150 d. Rohrzuck., 500 Tee	—	50 (1013)	—	—	500 (1012)	—	—	30	—	—	20	—	—
9. 11.	150 d. Rohrzuckers	1,0	26	1,8	0,46	60	4,9	2,94	83	6,7	5,56	60	7,6	4,56
22. 11.	100 d. Lävulose	—	—	—	—	210	0	—	—	—	—	80 ($2^1/_2$ St.)	0	—
24. 11.	100 d. Lävulose	1,0	—	—	—	120	0	—	30	—	—	30 ($2^1/_2$ St.)	—	—
12. 1.	150 d. Glykose	1,0	380	0	—	115	0,15	0,172	—	—	—	595	2,25	13,3
17. 1.	150 d. Glykose	—	18	0	—	—	—	—	57	0	—	—	—	—
18. 1.	150 d. Glykose	1,0 + 0,02 Pantopon	82	0	—	112	0,25	—	—	—	—	—	—	—
2. S. 11. 11.	500 Tee	1,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	154	0	—
15. 12.	150 d. Rohrzuckers	—	35	0	—	25	0	—	—	—	—	25	0	—
16. 12.	150 d. Rohrzuckers	1,0	50	0	—	42	0,9	0,378	—	—	—	26	2,8	0,72
18. 12.	100 d. Lävulose	—	98	0	—	—	—	—	35	0	—	20	0	—
19. 12.	100 d. Lävulose	1,0	80	0	—	49	0	—	20	0	—	20	0	—
3. O. 29. 11.	150 d. Rohrzuckers	—	—	—	—	20	Spur.	—	—	—	—	15	0,8	0,1
30. 11.	150 d. Rohrzuckers	1,0	35	0	—	20	3,9	0,78	—	—	—	150	5	7,5
7. 12.	100 d. Lävulose	—	20	0	—	5	0	—	—	—	—	—	—	—
9. 12.	100 d. Lävulose	1,0	35	0	—	20	0	—	11	0,65	0,07	18	0,78	0,14
4. R. 15. 11.	150 d. Glykose	—	174	0	—	16	0	—	—	—	—	36	0	—
17. 11.	150 d. Glykose	1,0	20	0	—	20	1,8	0,36	—	—	—	90	5,3	4,77
20. 11.	100 d. Lävulose	—	40	0	—	12	0,6	0,07	—	—	—	14	0,5	0,07
21. 11.	100 d. Lävulose	1,0	40	0	—	—	—	—	10	0,9	0,09	—	—	—

Versuchen an Kaninchen Pollak ermittelt, welcher nachgewiesen hat, dass nach kleinen Adrenalindosen das aus Lävulose gebildete Glykogen widerstandsfähiger ist als das aus Glykose entstandene; dieser Unterschied geht bei der Verwendung toxischer Adrenalindosen verloren. Bei seinen Untersuchungen über den Einfluss des Adrenalins auf die Zuckerausscheidung während der Schwangerschaft hat Reichenstein feststellen können, dass das zuckertreibende Vermögen des Adrenalins bei Lävulosedarreichung bedeutend geringer ist als bei der Darreichung von Traubenzucker. Die von uns festgestellte Tatsache, dass der Traubenzucker und

...elle I.

Quantität			Quantität			Quantität des Harns	Rest des Zuckers	Zuckergehalt des Blutes	Quantität des Harns		Quantität des Zuckers	
d. Harns in ccm	d. Zuckers in pCt.	d. Zuckers in g	d. Harns in ccm	d. Zuckers in pCt.	d. Zuckers in g				in 24 Std.	in 4 Std.	in 24 Std.	in 4 Std.
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	600	0	—
45 in $4^1/_2$ Std.	1,4	0,63	38 in $6^1/_2$ Std.	0	—	640	0	—	952	274	14,16	—
25 in $3^1/_2$ Std.	—	—	—	—	—	750	0	—	1065	315	—	—
115 in $3^1/_2$ Std.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	295	0	—
130 in $4^1/_2$ Std.	3,9	5,07	47	Spur.	—	530	0	0,271 in $2^1/_2$ Std.	1797	1220	18,63	—
30 in 3 Std.	0	—	—	—	—	780	0	—	885	105	0	—
175 in $4^1/_2$ Std.	4	—	—	—	—	620	Spur.	0,228 in 2 Std.	989	369	7,28	—
—	—	—	—	—	—	1500	0	—	1654	154	0	—
25 in 3 Std.	—	—	—	—	—	1400	0	—	1510	110	0	—
90 in 3 Std.	2,2	1,98	70 in 4 Std.	0,7	0,49	2320	0	—	2598	278	3,57	—
25 in 3 Std.	0	0	60 in 4 Std.	—	—	2000	0	—	2238	238	0,1	—
30 in 3 Std.	0	—	120 in 4 Std.	0	—	1200	—	—	1519	319	0	—
55 in $4^1/_2$ Std.	0,4	0,2	—	—	—	500	0	—	590	90	0,3	—
80 in 3 Std.	3,6	2,88	—	—	—	500	Spur.	—	785	285	11,16	—
12 in 3 Std.	0	—	30 in 4 Std.	0	—	740	0	—	807	67	0	—
17 in 3 Std.	0,72	0,12	17 in 4 Std.	0,78	0,13	1400	0	80 in 4 Std.	1518	118	0,46	—
68 in 3 Std.	—	—	—	—	—	700	—	—	944	294	0	—
112 in $3^1/_2$ Std.	2,4	2,68	60 in $4^1/_2$ Std.	Spur.	—	720	0	—	1022	302	7,81	—
30	0	—	—	—	—	950	0	—	1046	96	0,14	—
10 in $2^1/_2$ Std.	0,6	0,06	30 in $3^1/_2$ Std.	0,5	0,15	900	0	—	990	90	0,3	—





	Art des Kohle-hydrats g	Adrenalin g	Quantität d. Harns in ccm in 30 Min.	d. Zuckers in pCt.	d. Zuckers in g	Quantität d. Harns in ccm in 1 Stunde	d. Zuckers in pCt.	d. Zuckers in g	Quantität d. Harns in ccm in $1^1/_2$ Std.	d. Zuckers in pCt.	d. Zuckers in g	Quantität d. Harns in ccm in 2 Stunden	d. Zuckers in pCt.	d. Zuckers
5. D. 30. 12.	150 d. Glykose	—	30	0	—	—	—	—	80	2,2	—	—	—	—
31. 12.	150 d. Glykose	1,0	40	2,9	1,16	—	—	—	—	—	—	270	5,3	14,3
2. 1.	100 d. Lävulose	—	27	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3. 1.	100 d. Lävulose	1,0	110	0	—	19	0	—	—	—	—	23	0,54	0,1
6. 1.	150 d. Glykose	1,0 + 0,02 Pantopon	17	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6. R. 28. 12.	150 d. Glykose	—	34	0	—	143	0	—	110	0	—	120	0	—
29. 12.	150 d. Glykose	1,0	80	0	—	260	Spur.	—	33	0,3	0,1	13	0	—
11. 1.	150 d. Glykose	1,0+0,005 Kokain	46	0	—	150	0,2	0,3	90	2,5	2,24	52	2,9	1,5
7. W. 17. 1.	150 d. Glykose	—	—	—	—	70	0	—	—	—	—	53	0	—
20. 1.	150 d. Glykose	1,0	—	—	—	23	Spur.	—	—	—	—	43	0,1	0,0
21. 1.	100 d. Lävulose	—	—	—	—	22	0,7	0,15	—	—	—	58	0,85	0,4
24. 1.	100 d. Lävulose	1,0	—	—	—	16	1,0	0,16	—	—	—	43	1,1	0,4
8. K. 24. 1.	150	—	—	—	—	16	0	—	—	—	—	—	—	—
26. 1.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9. P. 26. 1.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
30. 1.	150 d. Glykose	—	—	—	—	—	—	—	50	0	—	17	0	—

die Lävulose sich bei dem Adrenalinversuche anders verhalten, hat gewissermassen auch für den Diabetes Gültigkeit. Bei durch Pankreasexstirpation schwer diabetisch gemachten Hunden ist die Leber imstande Glykogen nur nach Lävulosedarreichung aufzuspeichern, und im menschlichen Diabetes gelingt es, wenigstens eine gewisse Zeit lang, eine bessere Assimilation für Fruchtzucker als für Traubenzucker zu beobachten.

6 Versuche haben wir mit Rohrzucker durchgeführt; dieser wird, wie bekannt, nicht als solcher, sondern nach seiner Spaltung in Frucht- und Traubenzucker resorbiert. Nach der Darreichung von 150 g Rohrzucker nüchtern hat von drei Personen nur eine 0,3 g Glykose ausgeschieden, und in den Adrenalinversuchen war für das Ergebnis die im Rohrzucker enthaltene Glykose massgebend. Denn wir haben hohe Grade von Glykosurie mit Ausscheidung von 3,5 bis 14,1 g Glykose beobachtet.



Quantität			Quantität			Quantität des Harns	Rest des Zuckers	Zuckergehalt des Blutes	Quantität des Harns		Quantität des Zuckers	
d. Harns in ccm	d. Zuckers in pCt.	d. Zuckers in g	d. Harns in ccm	d. Zuckers in pCt.	d. Zuckers in g				in 24 Std.	in 4 Std.	in 24 Std.	in 4 Std.
40 in $2^1/_2$ Std.	0,45	—	295 in $3^1/_2$ Std.	0	—	800	0	—	1245	445	3,56	3,56
139 in 3 Std.	5,2	7,23	24 in 4 Std.	1,5	0,36	600	Spur.	0,26 in $2^1/_2$ Std.	1073	473	13,06	13,06
19 in $2^1/_2$ Std.	0	—	48 in $3^1/_2$ Std.	0	—	900	0	—	994	94	0	—
37 in 3 Std.	0	—	—	—	—	1100	0	—	1289	189	0,12	—
96 in $3^1/_2$ Std.	2,3	—	60 in $5^1/_2$ Std.	0,65	—	920	0	0,232 in $2^1/_4$ Std.	1093	173	2,6	2,2
120 in 3 Std.	0	—	—	—	—	650	—	—	877	527	0	—
17 in $2^1/_2$ Std.	0	—	—	—	—	1250	0	0,211 in $2^1/_2$ Std.	1653	403	0,1	—
70 in 3 Std.	1,1	0,77	85 in 4 Std.	Spur.	—	1100	0	0,238 in $2^1/_2$ Std.	1593	493	4,82	4,82
38 in $3^1/_2$ Std.	0	—	—	—	—	600	0	—	761	161	—	—
70 in 4 Std.	0,3	0,21	115 in 4 Std.	Spur.	—	820	0	—	1071	251	0,25	—
48 in $3^1/_2$ Std.	0,59	0,28	—	—	—	720	0	—	848	128	0,93	—
105 in 4 Std.	0,54	0,567	—	—	—	1400	0	—	1564	164	1,2	—
42 in $2^1/_2$ Std.	0	—	195 in $4^1/_2$ Std.	0	—	450	0	0,130	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	0,107	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
70 in 6 Std.	0	—	—	—	—	1200	—	0,155	—	—	—	—

Versuch 1, in welchem wir dem Organismus Traubenzucker, Frucht- und Rohrzucker nacheinander einverleibt hatten, liefert uns einen unzweideutigen Beweis, es existiere eine gesetzmässige Abhängigkeit der Zuckerausscheidung nach Adrenalin von der chemischen Struktur der Kohlehydrate: bei der Lävulosedarreichung — keine Zuckerausscheidung nach Adrenalin, nach der Darreichung von 150 g Glykose — Ausscheidung von 18,6 g Zucker, und nach 150 g Rohrzucker geringere Zuckerausscheidung — nur 14,1 g. Dieser Unterschied wird ganz leicht verständlich, denn für die Adrenalinglykosurie nach Rohrzucker ist der in diesem enthaltene Traubenzucker massgebend und 150 g Rohrzucker enthalten eben nur 75 g Traubenzucker.

Schon oben, als ich hervorgehoben habe, dass der Grad der Hyperglykämie und die Quantität des ausgeschiedenen Zuckers nicht parallel zu einander verlaufen, habe ich darauf aufmerksam gemacht, dass die Durchlässigkeit der Nieren für Zucker für den Grad der Adrenalin-

Tabelle II. Harnzuckergehalt in Gramm.

Fall	Glykose	Glykose + A	Lävulose	Lävulose + A	Rohrzucker	Rohrzucker + A	Glykose + A + Kok	Glukose + A + P
1. Z.	0	18,6	0	0	0	14,16	—	7,28
2. S.	—	—	0	0	0	3,57	—	—
3. O.	—	—	0	0,46	0,3	11,16	—	—
4. R.	0	7,81	0,14	0,3	—	—	—	—
5. D.	3,56	13,06	0	0,12	—	—	—	2,6
6. R.	0	0,1	—	—	—	—	4,82	—
7. W.	0	0,25	0,93	1,2	—	—	—	—
8. K.	0	—	—	—	—	—	—	—
9. P.	0	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle III. Blutzuckergehalt in Gramm.

Fall	0	Glykose	Glykose + A	Glykose + A + Kok	Glykose + A + P
1. Z.	—	—	0,271	—	0,228
2. S.	—	—	—	—	—
3. V.	—	—	—	—	—
4. R.	—	—	—	—	—
5. D.	—	—	0,26	—	0,232
6. R.	—	—	0,211	0,238	—
7. W.	—	—	—	—	—
8. K.	0,107	0,130	—	—	—
9. P.	0,113	0,155	—	—	—

Tabelle IV. Harnmenge in 4 Stunden.

Fall	Glykose	Glykose + A	Lävulose	Lävulose + A	Rohrzucker	Rohrzucker + A	Glykose + A + Kok	Glykose + A + P
1. Z.	105	1220	315	295	600	274	—	369
2. S.	—	—	238	319	110	278	—	—
3. O.	—	—	67	118	90	285	—	—
4. R.	294	302	96	90	—	—	—	—
5. D.	445	473	94	189	—	—	—	173
6. R.	527	403	—	—	—	—	493	—
7. W.	161	251	128	164	—	—	—	—

glykosurie massgebend wäre. Aus diesem Grunde ist es der Mühe wert, die harn- und zuckertreibende Wirkung des Adrenalins, wie sie in unseren Versuchen zutage getreten ist, zu vergleichen. Auf den Zusammenhang zwischen Diurese und Zuckerausscheidung hat als erster Pollak (l. c.) aufmerksam gemacht, wecher den Nachweis erbracht hat (in Versuchen an Kaninchen), dass man durch Adrenalininjektionen beträchtliche Grade von Hyperglykämie (0,25 pCt. Zucker im Blute), ohne Glykosurie, und zwar dann, wenn die Diurese spärlich ist, hervorrufen kann; erst hohe Grade von Hyperglykämie (über 0,25 pCt.) durchbrechen den Nierenfilter ohne



Rücksicht auf die Diurese. Wilenko ist geneigt aus seinen Tierversuchen den Schluss zu ziehen, dass bei vorhandener Hyperglykämie nicht die mehr oder minder reichliche Diurese für die Zuckerausscheidung massgebend wäre, sondern der funktionelle Zustand der sekretorischen Nierenzellen, welcher seinerseits von dem osmotischen Drucke des Blutes, der qualitativen Zusammensetzung desselben u. a. abhängig ist. Für die Ansicht von Wilenko sprechen die Versuchsergebnisse von Falta, Newbourgh und Nobel an Leuten, welche zeigen, dass die zucker- und harntreibende Wirkung des Adrenalins von einander unabhängig sind.

Und zu welchen Schlüssen sind wir durch unsere eigenen Versuche berechtigt? Da die Wirkung des injizierten Adrenalins nach 4 bis $4^1/_2$ Stunden abklingt, erscheint es richtiger nicht den in 24 Stunden ausgeschiedenen Harn zu untersuchen, sondern den im Laufe von 4 bis $4^1/_2$ ausgeschiedenen; die auf diese Weise begründeten Schlüsse sind desto sicherer, da die Versuchsbedingungen bei allen untersuchten Personen identisch waren, während in den übrigen Stunden die eingeführten Flüssigkeitsmengen nicht kontrolliert wurden. Aus den in der Tab. I, II und IV zusammengestellten Zahlen folgt, dass die zucker- und harntreibenden Eigenschaften des Adrenalins in hohem Grade von einander unabhängig sind, denn es lässt sich kein Parallelismus in der Wirkung auf die Harn- und Zuckermenge bei verschiedenen Personen und selbst bei derselben Person in verschiedenen Zeitperioden feststellen.

Nehmen wir z. B. unseren Fall 1. Hier hatten wir in der Tat im Versuche mit Traubenzucker nach Adrenalin die grösste Diurese (1220 ccm) und die grösste Zuckerausscheidung (18,6 g), dagegen war im Versuche mit Rohrzucker trotz beträchtlicher Zuckerausscheidung (14,1 g) die Diurese nach Adrenalin geringer als ohne Adrenalin (274 ccm und 600 ccm). In den Fällen 4 und 5 steigt die Diurese in den Versuchen mit Traubenzucker nicht trotz beträchtlicher Glykosurie, während in den Fällen 2, 3 und 4 bei Lävulosedarreichung die Diurese steigt, aber ohne nennenswerte Zuckerausscheidung. In den Fällen 1 (Lävuloseversuch) und 4 (Glykoseversuch) lässt sich sogar eine Abnahme der Diurese während der Adrenalinperiode wahrnehmen. Kurzum, im Adrenalinversuch sind die Durchlässigkeit der Nieren für Wasser und Zucker zwei unabhängige Funktionen, deren Richtung gleichartig sein kann, zuweilen aber auch ganz verschieden.

Es bleibt noch übrig drei Versuche zu besprechen, welche sich mit der Frage beschäftigt haben, ob und in welchem Grade die Adrenalinglykosurie gesteigert oder gehemmt werden kann. Die Antwort auf die erste Frage liefert uns Versuch 6; die untersuchte Person verbrannte vollständig und hielt 150 g Traubenzucker zurück; nach Adrenalininjektion schied sie von diesen 150 g Traubenzucker kaum 0,1 im Harne aus, obwohl ihr Blutzuckergehalt 0,211 pCt. betrug. Als Mittel zur Steigerung der Adrenalinglykosurie benutzte ich Kokain.

Ich bin aus theoretischen Gründen zur Vermutung über diese seine Wirkung gelangt, denn aus Versuchen von Fröhlich und Löwi (14) wissen wir, dass kleine und für sich unwirksame Kokaindosen die Adrenalinwirkung auf den Blutdruck und die Pupillenerweiterung steigern. Ich machte die Vermutung, dass der Einfluss des Kokains auf das Adrenalin mannigfaltiger sei und sich auch auf die zuckertreibende Wirkung desselben erstrecke. Meine Vermutung fand im Versuche 6 seine Bestätigung, wo unter dem Einflusse der zugefügten 0,005 g Kokain die minimale Zuckerausscheidung (0,1) beträchtlich stieg (4,82 g, in Prozenten 2,9) und länger dauerte; die Hyperglykämie stieg von 0,211 pCt. auf 0,238 pCt. Dieser letztere Umstand beweist, dass die Leber den Angriffspunkt für Kokain darstellt, denn der höhere Grad von Hyperglykämie kann nur die Folge einer stärkeren Glykogenmobilisierung in der Leber sein.

Die Frage der Hemmung der Adrenalinglykosurie war schon Gegenstand von Untersuchungen am Menschen und an Tieren. Von der Voraussetzung ausgehend, dass die innere Sekretion des Pankreas mit dem autonomen System verbunden sei und dass diese Sekretion durch Reizung des N. vagus zunehme, haben Eppinger, Falta (l. c.) u. a. versucht, die Adrenalinglykosurie durch Pilokarpininjektionen (0,01) am Menschen herabzusetzen. Obwohl es zuweilen gelang, auf diesem Wege um ein geringes die Adrenalinglykosurie zu vermindern, so kommen doch die Autoren nach einer ganzen Versuchsreihe zum Schlusse, die Pilokarpinwirkung wäre nur sehr beschränkt und trete nie in jenen Fällen zutage, welche sich durch grosse Adrenalinempfindlichkeit auszeichnen. Bei Tieren sind wir mittels verschiedener Methoden imstande, die Adrenalinglykosurie zu hemmen; aber der Mechanismus ihrer Wirkung bleibt immer derselbe und lässt sich auf eine Veränderung der Nierentätigkeit zurückführen. Intravenöse Injektionen konzentrierter Salzlösungen (Wilenko), Aderlässe (Wilenko), peritoneale Reize wie intraperitoneale Terpentininjektionen [Fürth und Schwarz (15)], Injektionen von Pankreasextrakten — sind alles Faktoren, welche bei Tieren die Adrenalinglykosurie vermindern oder gar vollständig hemmen dank einer Schädigung der sekretorischen Tätigkeit der Nieren.

In meinen eigenen Versuchen über die Hemmung der Adrenalinglykosurie habe ich einen anderen Ausgangspunkt gewählt; ich habe nämlich die empirisch bekannte und durch meine Erfahrung vielfach bestätigte Beobachtung verwendet, dass bei Diabetikern Opiumpräparate die Glykosurie und das Durstgefühl herabsetzen; der Mechanismus dieser Wirkung war bis jetzt nicht bekannt. Bei Versuchen über die Adrenalinglykosurie, welche, wie erwähnt, von kurzer Dauer ist und nach 4 Stunden abklingt, schien mir die Wirkung durch den Verdauungstraktus zu langsam und unsicher; aus diesem Grunde habe ich das in der



letzten Zeit in die Therapie eingeführte Pantopon, wässerigen Extrakt der Opiumalkaloide benützt.

Der ganze Versuch bestand aus folgenden Phasen: die zu untersuchende Person bekam nüchtern 400 ccm Tee, in welchem 150 g Traubenzucker aufgelöst waren; unmittelbar danach injizierte ich subkutan 1 mg Adrenalin und 0,02 Pantopon in je 1 ccm Wasser; 2 Stunden nach der Injektion wurde ein Aderlass gemacht zum Zwecke der Zuckerbestimmung im Blute.

Die Zusammenstellung der Ergebnisse mit dem entsprechenden Versuche ohne Pantopon beweist, wie ausgesprochen der hemmende Einfluss des Pantopons auf die Glykosurie ist. Bei der Versuchsperson 1 sank die Adrenalinglykosurie von 18,6 auf 7,28, und im Fall 5 von 13,06 g auf 2,6 g. Die Ausscheidungsbedingungen des Harnzuckers und die Zahlen des Zuckergehaltes im Blute werfen Licht auf den Mechanismus dieser Veränderungen. Sowohl im Fall 1 wie 5 setzte Pantopon die Hyperglykämie herab: im Falle 1 von 0,271 auf 0,228 und im Falle 5 von 0,26 auf 0,232. — Der geringere Zuckergehalt des Blutes ist wahrscheinlich die Folge einer langsameren Umwandlung des Glykogens in Zucker in der Leber, mit anderen Worten Pantopon hemmt die Mobilisierung der Glykogenvorräte der Leber und schwächt auf diese Weise die reizende Wirkung des Adrenalins auf die Endigungen des sympathischen Nerven in der Leber. Wenn wir dann die Tabellen II und IV, in welchen die Ergebnisse der Harn- und Zuckerausscheidung in halbstündlichen Intervallen zahlenmässig zusammengestellt sind, genauer betrachten, so werden wir die Ueberzeugung gewinnen, dass sich die Pantoponwirkung nicht auf die Glykogenmobilisierung beschränkt.

Es hat sich nämlich herausgestellt, dass dieses Medikament nicht minder deutlich die Nierentätigkeit hemmt. Im Versuche 1 betrug die Harnabsonderung in der Pantoponperiode während der ersten zwei Stunden 194 ccm gegen 1090 ohne Pantopon; im Versuche 5 war in der Pantoponperiode die Harnmenge im Laufe von 2 Stunden 17 ccm gegen 310 ccm ohne Pantopon. — Diese Zahlen sprechen für sich. Die durch Pantopon hervorgerufene Hemmung der Nierentätigkeit erstreckt sich auch auf die Zuckerausscheidung, welche nicht nur spärlicher, sondern auch langsamer ist.

Stellen wir die erzielten Resultate zusammen, so gelangen wir zu folgenden Schlüssen:

1. Die Darreichung von 150 g Traubenzucker hebt den Zuckergehalt des Blutes; diese Zunahme ist aber in der Regel nicht genügend, um Glykosurie hervorzurufen.

2. Subkutan beim Menschen injiziertes Adrenalin ruft Glykosurie hervor, wenn unmittelbar vor der Injektion dem Organismus beträchtliche Mengen von Traubenzucker oder irgend welchem, Traubenzucker



enthaltendem Kohlehydrat zugeführt werden; die Adrenalinglykosurie wird von beträchtlicher Hyperglykämie begleitet.

3. Adrenalin ruft keine Glykosurie hervor, wenn anstatt Traubenzucker Lävulose dargereicht wird.

4. Die zucker- und harntreibenden Eigenschaften des Adrenalins sind in hohem Grade voneinander unabhängig.

5. Kleine Dosen von Kokain sensibilisieren die Adrenalinwirkung und steigern gleichzeitig die Hyperglykämie und Glykosurie.

6. Mit dem Adrenalin injiziertes Pantopon hemmt seine zuckertreibende Wirkung. Der Mechanismus dieser Hemmung ist zweierlei: einerseits verlangsamt Pantopon die Mobilisierung des Leberglykogens und setzt die Hyperglykämie herab, andererseits vermindert er die Glykosurie durch Schädigung der sekretorischen Nierentätigkeit.

Literatur.

1) O'Connor, Ueber den Adrenalingehalt des Blutes. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 67. — 2) Blum, Ueber Nebennierendiabetes. Archiv f. klin. Med. Bd. 71 u. Pflügers Arch. 90. — 3) Bierry u. Gruzewska, Compt. rend. soc. Biol. Bd. 58 u. Compt. rend. de l' acad. Bd. 142. — 4) Pollak, Experimentelle Studien über Adrenalin-Diabetes. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 61. — 5) Agatschanianz, Biochem. Zeitschr. Bd. 2. — 6) Morel u. Kareff, Compt. rend. soc. Biol. Bd. 56. — 7) Wilenko, Tyg. lek. Lw. 1912 (polnisch). — 8) Eppinger, Rudinger und Falta, Ueber die Wechselbeziehungen der Drüsen mit innerer Sekretion. Diese Zeitschrift. Bd. 66 u. 67. — 9) Wilenko, Biochem. Zeitschr. Bd. 42. — 10) Eppinger u. Hess, Diese Zeitschrift. Bd. 68. — 11) Falta, Newburgh u. Nobel, Diese Zeitschrift. Bd. 72. — 12) Petren u. Thorling, Diese Zeitschr. Bd. 73. — 13) Reichenstein, Tyg. lek. Lw. 1912 (polnisch). — 14) Fröhlich u. Löwi, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 62. — 15) Fürth u. Schwarz, Wiener klin. Wochenschr. 1911. Bd. 4. — 16) Popielski, Tyg. lek. Lw. 1912 u. 1913 (polnisch). — 17) Noel Paton, Journ. of Phys. Bd. 28, 31 u. 32.



XI.

Ueber die Wirkung amylolytischer Fermente auf Nähr- und Nahrungsmittel.[1]

Von

Dr. **Hans Wolff** und **Boris Rosumoff.**

(Mit 3 Kurven im Text.)

Die vorliegenden Untersuchungen bilden gewissermassen das Gegenstück zu den Untersuchungen über die Verdauung der Amylazeen, die der eine von uns (W.) gemeinschaftlich mit Privatdozent Dr. R. Ehrmann, Berlin, im medizinisch-poliklinischen Institut der Universität Berlin angestellt hat[2]).

Das Resultat dieser Arbeit war u. a., dass die Ausnutzung der verschiedenen Amylazeen, abgesehen von der vorausgehenden Zerkleinerung und der angeführten Menge von der Art und „vor allem, in ganz überwiegendem Masse, vom vorhergehenden Kochprozess" abhängig ist. Ferner wurde eine Verbesserung der Ausnutzung der Amylazeen während der ersten Woche etwa konstatiert und gleichzeitig eine Aenderung der Bakterienflora. Der Schluss der zitierten Arbeit lautet:

„Ob die bessere Ausnützung der Amylazeen auf der Wirkung allmählich sich bildender, diastatischer Fermente der Bakterien beruht oder aber durch eine allmähliche Einstellung der Bauchspeicheldrüse auf eine stärkere Sekretion infolge erhöhter Inanspruchnahme bewirkt wird, kann vorläufig nicht entschieden werden."

Bevor man das in diesem Satz aufgeworfene Problem in Angriff nehmen kann, erscheint es notwendig, einmal überhaupt die Wirkung diastatischer oder allgemein amylolytischer Fermente auf die Kohlehydrate in ihrer verschiedenen in Nahrungsmitteln anzutreffenden Form genau zu kennen. Nun liegen zwar eine grosse Reihe von Untersuchungen über die Wirkung der Malzdiastase, auch anderer diastatischer Fermente vor. Diese Untersuchungen beziehen sich aber fast ausschliesslich auf die Wirkung der Fermente auf Stärke und Stärkelösungen. Merkwürdigerweise sind aber die Untersuchungen über die Wirkung der Fermente

1) Mitteilung aus dem Friedrichstädtischen öffentl. chemisch. Laboratorium, Berlin N.W. 6.

2) „Untersuchung über die Verdauung der Amylazeen" von R. Ehrmann und H. Wolff, Diese Zeitschr. Bd. 77. H. 1, 2. 2. Mitteil.



auf kohlehydratreiche Nähr- und Nahrungsmittel ausserordentlich spärlich, trotz der immensen Bedeutung der Kohlehydrate für die Ernährung.

Zwei Gesichtspunkte leiteten uns bei der Anstellung unserer Untersuchungen: Einmal wollten wir Vergleiche zwischen den Wirkungen eines Fermentes auf verschiedene Nähr- bezw. Nahrungsmittel und Vergleiche der Wirkung verschiedener Fermente auf dieselben Nähr- bezw. Nahrungsmittel anstellen, dann hofften wir auch durch unsere Versuche zu einem Begriff der „Kohlehydratausnutzbarkeit" zu kommen. Wir fassten ins Auge, in ähnlicher Weise, wie wir die Ausnutzbarkeit von Eiweiss nach der bekannten Stutzerschen Methode bestimmen, auch für die Ausnutzbarkeit der Kohlehydrate eine einfache Vergleichsmethode zu schaffen. Wir wollen zwar nicht behaupten, dass die Stutzersche Methode tatsächlich die physiologischen Ausnutzbarkeitswerte ergiebt, aber sie bietet doch jedenfalls ein Vergleichsmass, das um so nützlicher ist, als auch die Anstellung exakter Stoffwechselversuche ausserordentliche Schwierigkeiten in ihrer Ausdeutung dadurch bieten, dass es meist sehr schwer und fast immer nur auf Grund indirekter Schlüsse möglich ist, im Kote das unausgenutzte Nahrungseiweiss von den vom Organismus selbst produzierten eiweissähnlichen Substanzen zu differenzieren. Fällt auch, da der Organismus keine Kohlehydrate produziert, diese Ausdeutungsschwierigkeit bei Stoffwechselversuchen mit kohlehydratreichen Nährmitteln fort, so dürfte doch auch hier eine Methode von grossem Wert sein, die ohne die kostspielige und schwierige, für Nahrungsmittelchemiker z. B. überhaupt unzugängliche Methodik der Stoffwechseluntersuchung ein gewisses Mass für die Ausnutzbarkeit der Kohlehydrate zu geben imstande wäre.

Als diastatisches Ferment haben wir für die bisherigen Versuche, deren Resultat wir hier vorlegen, zunächst Diastase aus Malz und zwar in Form des trockenen Diastasepulvers Maltin von C. A. F. Kahlbaum benutzt. An Nähr- und Nahrungsmitteln haben wir folgende in den Kreis unserer Betrachtungen gezogen:

1. Brot.
2. Schrippen.
3. Kartoffeln. Diese wurden vorher in der Schale gekocht und nach dem Kochen und Schälen bei niederer Temperatur getrocknet.
4. Hafermehl (Knorr).
5. Prolacta (Kahlbaum).
6. Mondamin (Mondamin-Gesellschaft).

Die Analysen dieser Nähr- und Nahrungsmittel geben wir am Schlusse der Arbeit an. Wir haben die Versuche nun so angestellt, dass wir eine 5 g Kohlehydrat entsprechende Menge der Nahrungsmittel, die so fein gepulvert war, dass jeder Fermentunterschied seinen Einfluss auf den Verlauf des Versuches verlor, mit 100 g Wasser aufschwemmten. Wir mussten bei Knorrs Hafermehl und bei Prolacta, da diese einen bedeutend geringeren Kohlehydratgehalt aufweisen, entsprechend mehr vom Nahrungs-



mittel verwenden, als bei den anderen, zu etwa 90 pCt. aus Kohlehydraten bestehenden Nahrungsmitteln. Wir setzten nun zu dieser Aufschwemmung der Nährmittel usw. je 0,15 g Diastase (Maltin) in der Versuchsreihe 1. In der Versuchsreihe 2 setzten wir ausserdem noch 0,25 g Natriumkarbonat wasserfrei hinzu, um die Veränderung des Reaktionsverlaufes zu studieren[1]). Die 3. Versuchsreihe entsprach der ersten, nur dass die doppelte Menge des Fermentes verwendet wurde.

Wir geben die Versuchsergebnisse in den folgenden Tabellen 1—3 wieder.

Tabelle 1.

a) auf Substanz berechnete Zuckermenge.

	Brot	Schrippen	Kartoffeln	Knorrs Hafermehl	Prolacta	Mondamin
Bei Beginn:	minimale Spuren	0	0	0	30,7	0
Nach 1½ Stunden	33,5	45,5	40,2	31,9	43,3	—
„ 1 „	52,4	63,4	49,2	43,6	61,5	—
„ 2 „	65,2	70,9	60,2	50,0	61,5	—
„ 3 „	68,9	75,3	66,9	50,2	61,5	10,5
„ 4 „	68,9	75,3	66,9	50,2	61,5	—

b) auf unlösliche Kohlehydrate berechnete Zuckermenge.

	Brot	Schrippen	Kartoffeln	Knorrs Hafermehl	Prolacta	Mondamin
Bei Beginn:	0	0	0	0	0	0
Nach ½ Stunden	37,2	52,3	44,6	44,9	42,5	—
„ 1 „	58,2	72,9	54,6	61,4	89,5	—
„ 2 „	72,4	81,5	66,9	70,4	89,5	—
„ 3 „	76,5	86,6	74,4	70,7	89,5	11,9
„ 4 „	76,5	86,6	74,4	70,7	89,5	Nach 6 St. 23,4

Tabelle 2.

Dieselben Verhältnisse wie bei Tabelle 1, nur Zusatz von 0,025 g Na_2CO_3.

a)

	Brot	Schrippen	Kartoffeln	Knorrs Hafermehl	Prolacta	Mondamin
Bei Beginn:	minimale Spuren	0	0	0	30,7	—
Nach ½ Stunden	38,9	45,5	40,2	29,6	45,3	—
„ 1 „	60,2	53,6	49,2	40,2	61,5	—
„ 2 „	63,4	63,4	53,6	44,6	61,5	—
„ 3 „	65,2	66,9	60,2	47,8	61,5	8,6

b)

	Brot	Schrippen	Kartoffeln	Knorrs Hafermehl	Prolacta	Mondamin
Bei Beginn:	0	0	0	0	0	0
Nach ½ Stunden	43,6	52,3	44,6	41,7	42,5	—
„ 1 „	66,9	61,6	54,6	56,6	89,5	—
„ 2 „	70,4	72,9	59,5	62,8	89,5	—
„ 3 „	72,4	76,9	66,9	67,3	89,5	9,5

1) Dass schon geringe Mengen kohlensaures Natron die Fermentwirkung hemmen, ist längst bekannt (s. a. E. K. Moritz, Zeitschr. f. d. gesamte Branwesen. 1868. S. 496). Uns kam es aber darauf an, das Verhältnis der Hemmung bei verschiedenen Nahrungsmitteln zu erforschen.



Tabelle 3.

a)

	Brot	Schrippen	Kartoffeln	Knorrs Hafermehl	Prolacta	Mondamin
Bei Beginn:	minimale Spuren	0	0	0	30,7	0
Nach ½ Stunden	40,8	41,75	39,5	19,2	44,5	—
„ 1 „	53,1	54,25	54,25	32,7	48,5	—
„ 2 „	64,2	72,3	65,8	49,5	57,6	—
„ 3 „	66,4	74,8	65,8	51,0	61,5	7,4
„ 4 „	66,4	74,8	65,8	51,0	61,5	—

b)

	Brot	Schrippen	Kartoffeln	Knorrs Hafermehl	Prolacta	Mondamin
Bei Beginn:	0	0	0	0	0	0
Nach ½ Stunden	45,3	48,0	43,9	27,0	40,1	—
„ 1 „	59,0	62,4	60,3	46,1	51,7	—
„ 2 „	71,3	83,1	73,1	69,7	73,8	—
„ 3 „	73,8	86,0	73,1	71,8	89,5	8,5

Die Tabelle a enthält jedesmal den als Maltose berechneten Zucker in Prozenten. Wir sind berechtigt, den Zucker als Maltose zu berechnen, da aus zahlreichen Versuchen hinreichend bekannt ist, dass die diastatischen Fermente die Stärke und deren Spaltungsprodukte nur bis zur Maltose abbauen und dass Dextrose nur in unbedeutenden Mengen entsteht[1]).

Die Tabelle b enthält die Menge der jeweils gebildeten Maltose in Prozenten der anfangs vorhandenen Nichtzucker-Kohlehydrate. Von den untersuchten Nahrungsmitteln enthält allein Prolacta bedeutende Mengen Zucker. Daher musste natürlich zur Berechnung von dem gefundenen Zucker die anfangs schon vorhandene Quantiät abgezogen und diese Differenz, die ja die durch das Ferment gebildete Zuckermenge ausdrückt, auf die Nichtzuckerkohlehydrate berechnet werden. Die Abteilung b der Tabellen enthält also diejenigen Zahlen, die allein mit einander verglichen werden können. Wir werden statt Nichtzuckerkohlehydrate fortan stets kurz „Kohlehydrate" sagen.

Wir haben uns nun nicht damit begnügt, wie dies in ähnlichen Untersuchungen zu geschehen pflegt, den Endpunkt der Reaktion zu bestimmen. Wir haben also nicht nur die Zeit gemessen, in der das Maximum der Umwandlung erreicht wird, sondern wir haben nach ½ Stunde, nach 1 Stunde, nach 2 und 3 Stunden usw. die Menge des gebildeten Zuckers bestimmt. Wir sind dabei von dem Gedanken ausgegangen, dass es nicht nur darauf ankommen wird, ein wie grosser Prozentsatz der Kohlehydrate aus den Nahrungsmitteln in Maltose um-

1) Das Reduktionsvermögen der Dextrine wurde dabei wie üblich vernachlässigt, da es fraglich ist, ob den Dextrinen bei der Fehlingschen Reduktion überhaupt solches zukommt, wenn es vorhanden aber sicher nur gering und für die Deutung der Resultate belanglos sein kann.

gewandelt wird, sondern auch in welcher Weise und wie rasch diese Umwandlung verläuft. Dass dies sehr wichtig ist oder wenigstens sein kann, geht aus folgender Ueberlegung hervor. Nehmen wir an, dass zwei Kohlehydrate oder solche enthaltende Nahrungsmittel bei einer bestimmten Fermentkonzentration etwa in 4 Stunden vollständig gespalten werden, dass also ein Unterschied am Ende dieser 4 Stunden nicht besteht. Nun lässt sich sehr wohl denken, dass das eine dieser Kohlehydrate oder Nahrungsmittel so gespalten wird, dass in der ersten Stunde 80 pCt., die restierenden 20 pCt. allmählich in den folgenden 3 Stunden abgebaut werden, während sich beim anderen der Abbau gleichmässig auf die 4 Stunden verteilt. Es ist klar, dass dasjenige Nahrungsmittel, bei dem der Hauptvorgang sich wesentlich rascher abspielt, dem anderen vorzuziehen wäre, auch wenn das Ende des Vorganges der Zeit und dem Grade nach bei beiden übereinstimmt.

Die Resultate, die wir aus den Tabellen 1 bis 3 ablesen können, sind folgende:

Von den Kohlehydraten des Brotes wurden etwa $^3/_4$ (76,5 pCt.) in Maltose verwandelt. Von den Kohlehydraten der Schrippen wurden etwa 10 pCt. mehr, von denen der Kartoffel etwa ebensoviel wie vom Brot invertiert. Merklich weniger (70,7 pCt.) Maltose wurden aus den Kohlehydraten des Hafermehles gewonnen. Bei Prolacta wurde die Höchstzahl Maltoseprozente (89,5 pCt.), und zwar hier schon nach 1 Stunde erreicht. Mondamin bleibt weit hinter diesen Zahlen zurück. Nach 3 Stunden sind erst 11,7 pCt. Zucker gebildet, nach 6 Stunden erst 23,4 pCt.

Bei allen Kohlehydraten, ausser denen des Mondamins, war unter den gegebenen Bedingungen die Reaktion in 3 Stunden praktisch beendet; der Verlauf der weiteren Reaktion war so langsam, dass nach 4 Stunden eine merkliche Aenderung nicht eingetreten war[1]). Diese Verhältnisse kehren bei allen Versuchsbedingungen wieder.

Besonders interessant ist nun ein Vergleich der Alkaliwirkung bei den verschiedenen Nähr- und Nahrungsmitteln. Wir stellen die Resultate in einer besonderen Tabelle 4 zusammen. Wir sehen, dass die Grösse des Abbaus sowohl wie die Geschwindigkeit allein bei Prolacta unverändert bleibt. Bei allen anderen Präparaten wird die Menge der gebildeten Maltose merklich herabgesetzt. In Prozenten derjenigen Maltosenmenge, die ohne Alkalizusatz erhalten wurde, beträgt die Zuckerausbeute mit Alkalizusatz bei

Brot	Schrippen	Kartoffeln	Knorrs Hafermehl	Prolacta
95	89	90	95	100

1) Kjedahl hat nachgewiesen, dass es Dextrine (Achrodextrin) gibt, die von Diastase nur sehr langsam angegriffen werden. Hierauf beruht vielleicht u. a. die grosse Verschiedenheit der Ausbeute, dass nämlich solche Dextrine bei gewissen Kohlehydraten in höherem Masse beim Abbau auftreten. S. a. S. 223 Anm. 4.



Bei Schrippen und Kartoffeln leidet die Umwandlung also am meisten unter dem Alkalizusatz.

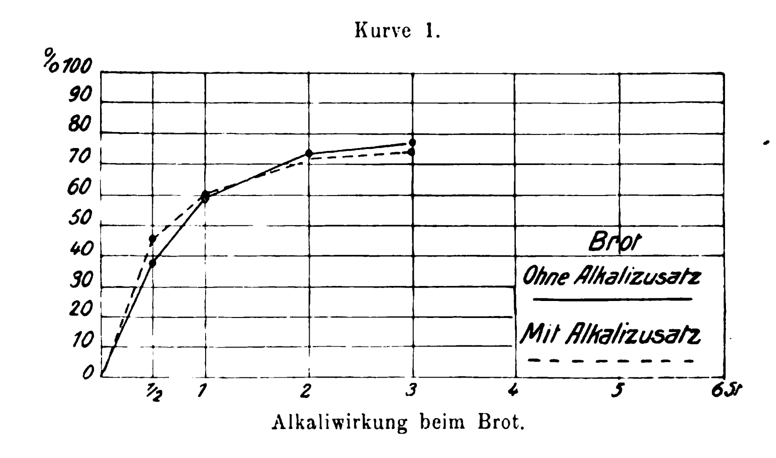
Tabelle 4.

		Nach 1/2 Stunde	Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 3 Stunden
Brot:	1. Ohne Alkali	37,5	58,5	72,4	76,5
	2. Mit „	43,5	66,9	70,4	72,4
Schrippen:	1. Ohne „	52,3	72,9	81,5	86,6
	2. Mit „	52,3	61,6	72,9	76,9
Kartoffeln:	1. Ohne „	44,6	54,6	66,9	74,4
	2. Mit „	44,6	54,6	59,5	66,9
Hafermehl:	1. Ohne „	44,9	61,4	70,4	70,7
	2. Mit „	41,7	56,6	62,8	67,3
Prolacta:	1. Ohne „	42,5	89,5	89,5	89,5
	2. Mit „	42,5	89,5	89,5	89,5

Ganz eigenartig ist auch die Wirkung des Alkalis auf den Verlauf des Abbaus. Beim Brot tritt während der ersten halben Stunde eine merkliche Beschleunigung und nach der ersten Stunde eine starke Verzögerung des Abbaus auf. Bei den Kohlehydraten der Schrippe bleibt der Verlauf der ersten $^1/_2$ Stunde, bei denen der Kartoffel in der ersten ganzen Stunde unverändert, dann erst tritt die Verzögerung um so stärker ein. Bei Hafermehl ist von Anfang an eine nicht allzu grosse Verzögerung der Fermentwirkung zu bemerken. Der Abbau der Prolactakohlehydrate erleidet keine merkliche Veränderung.

Diese Resultate scheinen uns ein ganz neues Licht auf die Fermentwirkung zu werfen. Bisher nahm man einfach eine „Fermentschädigung" durch Alkalizusatz an. Dass eine solche eintreten kann, und dass bei grösseren Alkalimengen eine solche auch eintritt, ja, bis zur Vernichtung der Fermentwirkung führt, kann nicht bezweifelt werden. Wie aber ist bei Brot die nicht unbedeutende anfängliche Beschleunigung und das dann folgende starke Abklingen der Reaktion zu erklären? (Wir machen diesen Vorgang durch die Kurve 1 deutlicher.)

Kurve 1.



Alkaliwirkung beim Brot.



Folgende Hypothese scheint uns eine Erklärung möglich zu machen:

Das Brot enthält geringe Mengen von Säure. Nun ist bekannt, dass schon ganz geringe Mengen von Säuren die Fermentwirkung schwer schädigen können. 0,1 proz. Schwefelsäure z. B. vernichtet nach den Versuchen von Lindner[1]) die Fermentwirkung schon vollständig. Es lässt sich hiernach denken, dass durch die Neutralisierung dieser geringen Säuremengen die etwa im ersten Versuch vorhandene Schädigung fortfällt, und dass der Abbau zunächst beschleunigt wird[2]). Nimmt man nun weiter an, dass bei dem Stärkeabbau neben dem Hauptvorgang eine Nebenreaktion zur Bildung fermentvergiftender Stoffe führt, die in alkalischer Lösung rascher verläuft als in neutraler oder schwach saurer, so könnte man verstehen, dass nach einer gewissen Zeit die Menge dieser Fermentgifte so gross geworden ist, dass die durch sie hervorgerufene Fermentschädigung die Abbaubeschleunigung übertönt, ja nach einer gewissen Zeit das Ferment vernichtet. Mit dieser Hypothese wäre gleichzeitig die anfängliche Beschleunigung, die nach einiger Zeit eintretende Verzögerung und die geringere Zuckerausbeute erklärt.

Auch der Ablauf des Abbaues bei den Schrippen und Kartoffeln[3]) würde durch dieselbe Hypothese leicht zu erklären sein. Hier haben wir anfangs keine Säure konstatieren können. Es ist nun wohl denkbar, dass durch die geringen Mengen Alkali eine direkte Schädigung des Fermentes nicht eintritt, dass, wie es den Tatsachen entspricht, der Abbau zunächst genau so verläuft wie ohne den Alkalizusatz und der Einfluss des sich bildenden (hypothetischen) Fermentgiftes erst nach einer Stunde merklich wird.

Die Annahme einer Entstehung von Fermentgift bei der Kohlehydratumwandlung ist nicht neu, aber sie konnte bisher nicht sicher nachgewiesen werden[4]). Bedenkt man, wie geringe Mengen mancher Verbindungen die Diastasewirkung schon vollständig aufheben, so erscheint

---

1) Lindner, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 1893. S. 2533.

2) Auch könnten die geringen Mengen dabei entstehender Kohlensäure eine Beschleunigung bewirken.

3) Eine andere Erklärung für den Reaktionsablauf bei den Kartoffeln wäre die, dass auch hier eine Verbesserung des Ablaufes zunächst eintritt, dass aber die gleichzeitig gesteigerte Bildung fermentbildender Stoffe diese zunächst aufhebt und sie erst später übertönt. Diese Annahme wäre allerdings eine unnötige Komplikation, zu der ein ersichtlicher Grund nicht vorliegt.

4) Die in der Anmerkung erwähnten schwer spaltbaren Dextrine können relativ leicht gespalten werden, wenn man frische Diastase zusetzt (Brown u. Heron, Zeitschr. f. d. ges. Brauwes. 1880.) Diese Erscheinung spricht sehr für die Annahme, dass im Verlaufe der Reaktion eine Fermentvergiftung eintritt, auch unter normalen Verhältnissen. Ja, es scheint fast, als ob die von Kjedahl beobachteten schwer spaltbaren Dextrine nur dadurch vorgetäuscht werden, dass die Fermentwirkung von einem gewissen Zeitpunkt der Reaktion an so erlahmt, dass die zu dieser Zeit noch vorhandenen Dextrine nicht mehr oder nur noch äusserst langsam gespalten werden.



es fraglich, ob man solche Fermentgifte, die vielleicht selbst fermentähnlicher oder wenigstens sehr komplizierter Natur sind, überhaupt jemals anders als indirekt wird nachweisen können. Jedenfalls erscheint uns gerade der Verlauf des Abbaus der Brotkohlehydrate sehr für die Möglichkeit der Bildung von Fermentgiften bei der Diastasewirkung zu sprechen und die beim Brot von uns gemachten Beobachtungen wären wohl so am einfachsten zu erklären.

Die Wirkung der Diastasevermehrung wird sich aus der nächsten Tabelle leicht erkennen lassen.

Tabelle 5.

		Nach 1/2 Stunde	Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 3 Stunden
Brot:	1. Einfache Alkalimenge	37,5	58,2	72,4	76,5
	2. Doppelte "	45,3	59,0	71,3	73,8
Schrippen:	1. Einfache "	52,3	72,9	81,5	86,6
	2. Doppelte "	48,0	62,4	83,0	86,0
Kartoffeln:	1. Einfache "	44,6	54,6	66,9	74,4
	2. Doppelte "	43,9	60,3	73,1	73,1
Hafermehl:	1. Einfache "	44,9	61,4	70,4	70,7
	2. Doppelte "	43,9	60,3	73,1	73.1
Prolacta:	1. Einfache "	42,5	89,5	89,5	89,5
	2. Doppelte "	40,1	51,7	78,8	89,5
Mondamin:	1. Einfache "	—	—	—	9,5
	2. Doppelte "	—	—	—	8,5

Bei den Kohlehydraten der Schrippen und denen der Prolacta, also bei den Kohlehydraten, die die höchste Zuckerausbeute durch Diastase geben, wird durch die Fermentvermehrung der Abbau verlangsamt, ohne dass aber die Menge der schliesslich gebildeten Maltose oder die zum Abbau erforderliche Zeit verringert würde. Es wird also nur der Verlauf des Abbaus, nicht die Dauer verändert. Wie bei den anderen Versuchen wird auch hier das Maximum nach 3 Stunden erreicht. Auch hier wird, wie früher, bei den Schrippen und bei Prolacta die höchste Zuckerausbeute erzielt, bei den übrigen Nahrungsmitteln ein wesentlich geringerer. Auch hier stehen die bei Mondamin erhaltenen Zahlen weit unterhalb aller übrigen. Ausser bei den Schrippen und Prolacta tritt eine wesentliche Aenderung des Abbauverlaufes nicht ein. Diese Resultate scheinen auf den ersten Blick ganz widersinnig zu sein, da im allgemeinen Fermentsteigerungen eine Erhöhung der Abbaugeschwindigkeit zur Folge haben. Dieser Satz gilt jedoch nur mit grosser Einschränkung. In sehr verdünnten, d. h. in fermentarmen Lösungen wächst bei gleicher Konzentration an Stärke die Abbaugeschwindigkit proportional den vorhandenen Mengen des Fermentes. Bei steigender Fermentkonzentration jedoch hört diese Proportionalität bald auf; die Geschwindigkeit des Abbaus wächst langsamer als die Konzentration steigt und erreicht schliesslich ein Maximum, über das hinaus der Abbau nicht beschleunigt werden kann, auch bei weiterer erheblicher Steigerung der Fermentkonzentration.



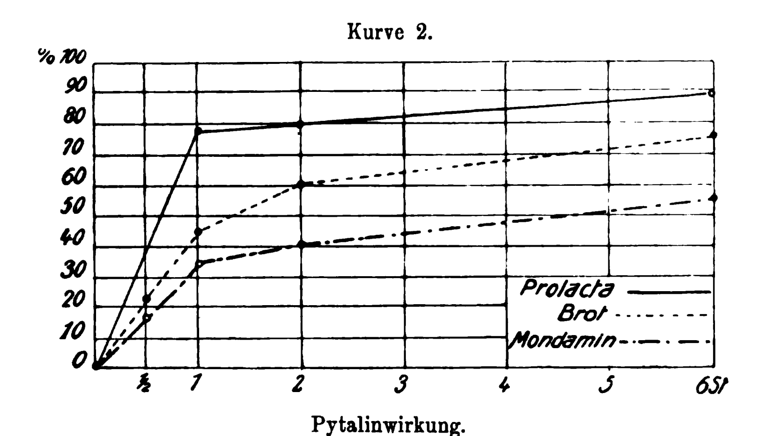
Nimmt man nun, wie wir das schon oben getan haben, neben dem Hauptvorgang der Zuckerbildung die Bildung fermentvergiftender Stoffe an, so ist es denkbar, dass bei einer gewissen Fermentkonzentration zwar die Hauptreaktion nicht mehr beschleunigt werden kann, dass die zum Fermentgift führende Nebenreaktion aber noch nicht ihr Maximum erreicht hat. Dann würde der Fermentabbau bei weiterer Steigerung der Fermentkonzentration verringert werden. Diese Auslegung scheint recht wohl damit zu stimmen, dass bekanntermaassen auch schon bei geringen Konzentrationen die Reaktionsgeschwindigkeit nicht genau proportional ist den Fermentmengen, sondern verhältnismässig geringer wächst als diese.

Wir haben nun weiter das Verhalten der Nahrungsmittel gegen Ptyalin geprüft und haben uns zunächst auf Brot, Mondamin und Prolacta beschränkt, weil zwischen diesen Nährmitteln die charakteristischsten Verschiedenheiten zu erkennen waren. Wir haben wiederum Aufschwemmungen derselben Konzentration wie in den ersten 3 Versuchsreihen mit Ferment versetzt, und zwar haben wir je 1 ccm Speichel hinzugegeben. Auch hier haben wir wieder im Verlauf der Reaktion von Zeit zu Zeit Proben entnommen. Das Resultat veranschaulicht folgende Tabelle und Kurve 2.

Tabelle 6.

	Brot	Prolacta	Mondamin
Nach 1/2 Stunde	22,1 pCt.	38,5 pCt.	10,9
„ 1 „	44,2 „	77,0 „	33,9
„ 3 „	60,9 „	79,4 „	40,3
„ 6 „	74,4 „	89,6 „	55,6

Kurve 2.



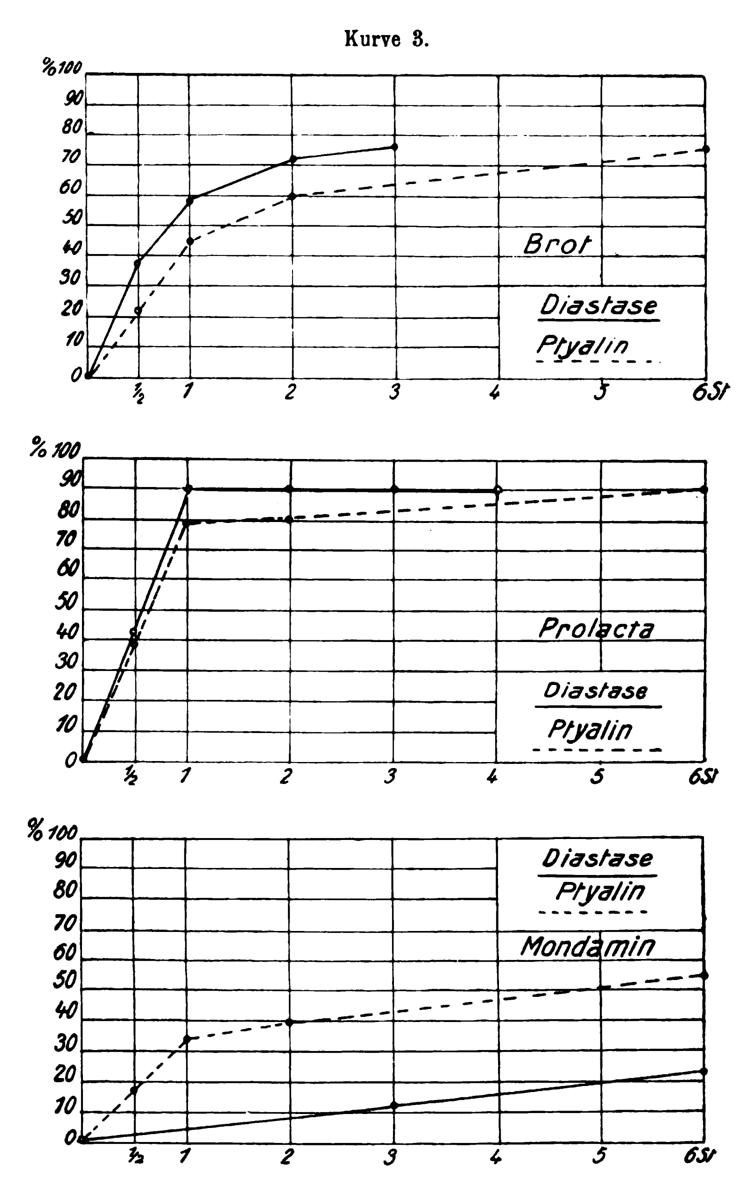
Pytalinwirkung.
Die Prozente bedeuten aus Nichtzuckerkohlehydraten gebildete Maltose.

Das Maximum war beim Brot und beim Prolacta nach 6 Stunden erreicht, die gebildete Zuckermenge stimmt recht gut mit der durch



Diastase erreichten Höchstausbeute überein. Auch der Verlauf der Reaktion ist im wesentlichen ein ähnlicher wie bei der Wirkung der Diastase, wenn auch bei den gewählten Verhältnissen die Zeit des Ab-

Kurve 3.



Vergleiche zwischen Diastase- und Pytalinwirkung, zwischen Brot und Prolacta einerseits und Mondamin andererseits.

baus die doppelte ist. Allein bei Mondamin zeigt sich ein ganz eklatanter Unterschied zwischen Diastase und Ptyalinwirkung. Bereits nach einer halben Stunde ist bei Mondamin mehr Zucker gebildet durch das Ptyalin als durch die Diastase innerhalb 3 Stunden, ja, wie ein Kontroll-



versuch zeigte, innerhalb von 10 Stunden. Die Aehnlichkeit des Abbauverlaufes durch Ptyalin und Diastase beim Brot und Prolacta und die Verschiedenheit des Abbauverlaufes durch diese Fermente beim Mondamin wird durch die Kurve 3 recht anschaulich gemacht. Bei Brot und Prolacta liegen die Ptyalinkurven ein wenig unter den Diastasekurven, während beim Prolacta die Ptyalinkurve weit über der Diastasekurve liegt. Die äusseren Bedingungen, Feinheit des Pulvers, Verhältnis von Wasser zu Mondamin usw. waren dieselben wie früher. Die Fermentmenge kann kaum eine grössere oder eine so wesentlich verschiedene sein, dass der enorme Unterschied sich aus der Fermentvermehrung erklären liesse, denn sonst müsste ein solcher Unterschied bei Brot und bei Prolacta in irgend einer Weise auch zum Ausdruck kommen. Nun war die Temperatur[1]) bei den Diastaseversuchen 55°, bei den Ptyalinversuchen 45°. Man könnte in der Verschiedenheit der Temperaturen die Ursache für die grossen Differenzen der Ptyalin- und der Diastasenwirkung suchen. Es wäre immerhin denkbar, dass durch die höhere Temperatur bei den Diastasenversuchen infolge stärkerer Verkleisterung die Reaktionsgeschwindigkeit geändert wird.

Uns erscheint jedoch diese Annahme wenig zutreffend zu sein. Wenigstens konnten wir einen Unterschied im äusseren Habitus der Lösungen von Mondamin, die in beiden Fällen kleisterähnlich waren, nicht erkennen. Eine andere Möglichkeit der Erklärung wäre vielleicht darin zu suchen, dass die Stärke des Mondamins, bzw. des Mais chemisch anders konstituiert ist als die im Prolacta und im Brot zu findenden Stärkearten und dass das Ptyalin alle Stärkearten relativ leicht spaltet, während die Diastase auf verschiedene Stärkearten sehr verschieden einwirkt. Um das so anschauliche Bild Emil Fischers zu gebrauchen: Ptyalin ist der „Schlüssel", der auch in das „Schlüsselloch" Maisstärke passt, während der „Schlüssel" Diastase nur zu den „Schlüssellöchern" Prolacta, Brot usw. passt. Man könnte das Ptyalin, wenn man diese Resultate verallgemeinern wollte, gewissermassen als einen Dietrich bezeichnen.

Wir wissen über die Natur der Stärke und deren Spaltungsprodukte ausser den letzten Gliedern derselben, der Maltose und Dextrose noch recht wenig. Während man früher eine grosse Anzahl Zwischenprodukte beim fermentativen Abbau, so eine Reihe von Amylodextrinen, eine grössere Anzahl Erythro- und Achrodextrine annahm, nehmen neuere Autoren nur zwei wesentliche Zwischenprodukte, das Amylodextrin und Achrodextrin, an, während sie alle übrigen Produkte, auch die Erythrodextrine, lediglich als Scheinverbindungen dieser beiden Zwischenstufen

1) Wir haben eine verhältnismässig niedrige Temperatur für Diastase, deren Optimum bis ca. 60° und eine relativ hohe für Ptyalin Optimum ca. 40° schon gewählt, um die Temperaturdifferenzen möglichst zu begrenzen.



auffassen[1]). Obwohl vieles für die letzte Auffassung spricht, ist ein endgültiger Beweis dafür noch nicht geliefert. Für das hier in Angriff genommene Problem hat dieser Teil zunächst weniger Interesse. Die kohlehydrathaltigen Nahrungs- und Nährmittel, die wir hier auf ihr Verhalten gegen amylolytische Fermente prüfen wollen, enthalten neben grossen Mengen von Stärke noch eine geringere Menge von Stärkeabbauprodukten verschiedenen Grades; es ist nun ziemlich belanglos für den Effekt, ob diese Abbauprodukte wieder im einzelnen Gemische oder chemische Verbindungen darstellen.

Eine konstitutionelle Verschiedenheit der einzelnen Stärkesorten ist natürlich noch weit schwieriger auf chemischem Wege festzustellen als die der Abbauprodukte. Für die löslichen Abbauprodukte haben wir noch wenigstens physikalische Methoden, wie optisches Verhalten, Molekulargewichtsbestimmung (wenn auch letztere bei so hochmolekularen Körpern nur mit grösster Vorsicht zu gebrauchen sind), um Konstitutionsverschiedenheiten festzustellen. Bei den unlöslichen Produkten dagegen sind wir gezwungen, auf eine Erklärung, wenn auch nicht ganz, zu verzichten, so doch zu Rückschlüssen unsere Zuflucht zu nehmen, in ähnlicher Weise, wie wir es hier versucht haben.

Durch eine Konstitutionsverschiedenheit der Stärke wäre jedenfalls das Verhalten der Maisstärke im Mondamin einerseits und das der Stärke im Brot und Prolacta usw. andererseits bei der Wirkung einmal der Diastase und dann des Ptyalins am leichtesten zu erklären. Wir hoffen, durch die Fortsetzung dieser Versuche weiteres Material zur Lösung dieser Frage beibringen zu können.

Vergleichen wir den Prozentsatz nicht in Zucker verwandelter Kohlehydrate, die als Maximalausbeute erhalten wurde, mit den Ausnutzungsquotienten der Stärke, die in der eingangs zitierten Arbeit durch die Verdauung der Amylazeen erzielt wurden, so finden wir, das bei den Stoffwechselversuchen ein weitaus geringerer Prozentsatz unausgenutzt im Kote wiedererscheint, als den nicht verzuckerten Kohlehydraten bei unseren Versuchen entspricht. Bei Kartoffeln z. B. fanden wir, dass nur ca. 75 pCt. der Kohlehydrate in Zucker übergeführt wurden, also 25 pCt. der Stärke oder Dextrin zurückblieb, während bei den Stoffwechselversuchen von den Kartoffeln nur 3 bis 5 pCt. unausgenutzt blieben. Zwei Möglichkeiten gibt es zur Erklärung dieser Tatsache; entweder sind die Dextrine oder ein Teil derselben resorbiert, eine Annahme, die wenig wahrscheinlich ist, da es sich bei den Dextrinen um kolloidale Substanzen handelt, und deren Resorption wenig wahrscheinlich sein dürfte. Die andere Möglichkeit der Erklärung ist die, dass entweder das diastatische Ferment des Pankreassaftes oder die diastatischen

1) S. auch Meyer, Das Stärkekorn. Jul. G. Fischer. Jena 1895.



Fermente der Darmbakterien eine grosse Rolle spielen, dass diese Fermente auch diejenigen Dextrine, die durch Diastase oder Ptyalin gar nicht oder wenigstens ausserordentlich schwer spaltbar sind, leichter umzuwandeln vermögen.

Ergebnisse.

Von den untersuchten Nahrungs- und Nährmitteln gibt bei der Einwirkung der Diastase Prolacta die höchste Ausbeute an Zucker. Es folgen bezüglich der Ueberführbarkeit in Zucker die Kohlehydrate der Schrippen, etwas weiter davon entfernt Brot, gekochte Kartoffeln, Hafermehl und in einem grossen Abstande Mondamin. Eine schädigende Wirkung kleiner Mengen Alkali auf die Fermenttätigkeit war bei den gewählten Versuchsbedingungen bei allen untersuchten Stoffen deutlich zu erkennen, ausser bei Prolacta.

Sowohl die Aenderung des Abbauverlaufes durch Zusatz von Alkali wie die Wirkung der Diastasevermehrung über eine gewisse Konzentration hinaus spricht für die Annahme, dass neben der eigentlichen Reaktion, der Kohlehydratverzuckerung eine Nebenreaktion einhergeht, die zur Bildung fermentvergiftender Stoffe führt. [Dieser Vorgang einer Nebenreaktion unter Bildung fermentvergiftender Stoffe bei der Diastase wäre nicht in Parallele zu stellen mit der Hemmung der Milchsäurebildung durch den Bacillus acidi lactici durch die Milchsäure und die Hemmung der Zymasewirkung durch den Alkohol. In diesen letzten fermentativen Vorgängen ist es das entstehende Hauptreaktionsprodukt, das auf die Reaktionserreger hemmend wirkt, während bei der Diastasewirkung das Hauptreaktionsprodukt (Maltose) nach den Versuchen verschiedener Autoren auch in grossen Mengen gar nicht oder nur wenig hemmend wirkt. Hier könnte also die Entstehung fermentvergiftender Stoffe nur auf einem sekundären Vorgang beruhen].

Ptyalin spaltete die Kohlehydrate von Prolacta rascher als Diastase zu einem höheren Prozentsatz als die des Brotes und die Kohlehydrate des Mondamins langsamer als die vom Brot und Prolacta. Ptyalin, in einer Konzentration angewendet, in der der Verlauf des Abbaus der Brot- und Prolactakohlehydrate etwas langsamer als bei den Diastaseversuchen verlief, war imstande, die Kohlehydrate des Mondamins ganz unverhältnismässig schneller zu spalten als Diastase. Diese Erscheinung spricht für eine Konstitutionsverschiedenheit der Maisstärke des Mondamins von den Kohlehydraten des Brotes und der Prolacta.

Wir halten es nicht für angezeigt, schon auf Grund dieser Arbeit eine Methode zur Bestimmung der Ausnutzbarkeit der Kohlehydrate abzuleiten. Wir setzen unsere Arbeiten auch in dieser Richtung fort und werden später darüber berichten.



Anhang.

Zusammensetzung der untersuchten Nähr- und Nahrungsmittel.

	Brot getrocknet	Schrippen getrocknet	Kartoffeln gekocht u. getrocknet	Hafermehl	Prolacta	Mondamin
Wasser	0[1])	0[2])	0[3])	7,9	5,6	10,5
Eiweiss-N × 6,25 .	8,3	10,8	5,5	13,3	22,8	0,8
Kohlehydrate:						
a) Zucker	minimale Spuren	0	0	0	30,7	0
b) Dextrin u. Stärke	90,0	87,0	90,0	71,0	34,4	88,0
Fett	0	0	0	6,7	0,7	0,2
Asche	1,7	2,2	4,5	1,1	5,8	0,5

1) In natürlichem Zustande enthielt das Brot 34,1 pCt. Wasser. — 2) In natürlichem Zustande enthielten die Schrippen 26 pCt. Wasser. — 3) Die Kartoffeln wurden in der Schale gekocht, geschält und getrocknet. Der Wassergehalt war 72 pCt.



XII.

Aus der Klinik von Prof. Obraszoff und aus dem Pokrowschen Hospital zu Kiew.

Zur vergleichenden Bewertung der Medikamente bei Hypertension der Arteriosklerotiker.

Von

Dr. **K. Rutkewitsch.**

Von der Zeit an, als, dank der Entwicklung der klinischen Untersuchungsmethoden, die Idee eines hohen Blutdruckes, die schon längst bei den Aerzten bestanden hatte, bestätigt worden war, wurden empirische Versuche gemacht, den Blutdruck herabzusetzen, um die Gefahr zu beseitigen, die infolge dieser Hypertension entstehen konnte. Obgleich in dieser Richtung bereits nicht wenige therapeutische Versuche angestellt worden sind, so sind die auf diesem Wege erzielten Erfolge bisher noch wenig trostreich. Den medizinischen Markt überschwemmen stark reklamierte Mittel, sie haben sich aber alle, nach mehr oder weniger genauer Prüfung, als wenig wirksam erwiesen.

Es ist schwer dort zu behandeln, wo man das eigentliche Wesen der Krankheit und die Ursachen, die dieselbe hervorrufen, nicht kennt. Obgleich auch hier, wie auch auf anderen Gebieten, die Errungenschaften allmählich vorwärtsschreiten, ist die Aetiologie dieses Leidens noch nicht endgültig aufgeklärt. Einige halten an einem nephritischen Ursprung des Leidens fest, andere erblicken in demselben eine selbständige Erkrankungsform, die sich auf toxischer Grundlage entwickelt hat, wieder andere suchen den Grund in einer Erkrankung der kleinen Arterien und endlich wieder andere erblicken die Ursache in einer Funktionsstörung der Nebennieren und der Hypophyse. Die letzten zwei Ansichten sind erst in der letzten Zeit in den Vordergrund getreten und sie werden augenscheinlich dazu berufen sein, bei der Aenderung der Ansicht über das Wesen der Hypertension eine hervorragende Rolle zu spielen und zwar ganz besonders, weil durch das Erscheinen der Arbeiten von Prof. M. W. Janowsky und dessen Schüler (Krylow, Ignatowsky, Sokolowsky, Punin u. a.), sowie von Rosenbach, Hasebreck, Grützner u. a. die aktive Rolle der Gefässe bei der Blutzirkulation bewiesen ist. Andererseits haben die Untersuchungen zahlreicher Autoren (Aubertin et Ambard, Gaillard, Sézary, Parkinson) eine Zunahme des Ge-



wichtes der Nebennieren, sowie deutliche Anzeichen einer Hyperfunktion der Hypophyse (Thaon, Arthur-Delille, Parisot) bei an Hypertension Leidenden nachgewiesen. Durch die Beobachtungen dieser Autoren wird es möglich, das Auftreten der Hypertension durch eine Verstärkung der Funktion gewisser Drüsen oder durch die Insuffizienz anderer Drüsen zu erklären. In dem von Widal et Boidin beschriebenen Fall wurden bei der Autopsie hyperfunktionierende Nebennieren mit absolut normalen Nieren gefunden und es besteht bereits die Tendenz, die Veränderungen in den Nieren als sekundäre, infolge der Hypertension entstandene, zu betrachten (Heitz).

Wie bekannt, werden zwei Formen von Hypertension unterschieden: eine beständige und eine anfallsweise, die zeitweise unter dem Einfluss gewisser Bedingungen eintritt. Mich interessiert in diesem Aufsatz lediglich die erste Form und im weiteren habe ich nur sie im Auge.

Die Ansicht, dass die beständige Hypertension ein Heilungsfaktor ist, der uns das Recht gibt, von einer Zerstörung derselben abzustehen, ist rein theoretisch und darf von einem Klinizisten nicht verteidigt werden. Es gibt allerdings Individuen mit Hypertension, die fast keinerlei Klagen anzuführen haben und vom befriedigenden Zustand ihrer Gesundheit überzeugt sind. Diese versteckte Hypertension, deren Beginn schwer festzustellen ist, kann jahrelang andauern und führt endlich zu einem Bluterguss ins Gehirn, der dem Leben des Patienten ein Ziel setzt oder denselben zu einem Hemiplegiker oder Aphasiker macht. Viel häufiger jedoch haben die an Hypertension Leidenden bedeutende subjektive Beschwerden (Atemnot, Oppressionsgefühl in der Brust, Herzklopfen bei unbedeutender Bewegung, Kopfschmerzen, Schwindel, schlechter Schlaf, Blutandrang zum Kopf mit Nasenbluten, Rückenschmerzen, äusserste Mattigkeit usw.). Andererseits ist das Herabsinken des Blutdruckes häufig mit einer Besserung des Allgemeinbefindens verknüpft, wodurch sich auch die therapeutischen Bestrebungen den Blutdruck künstlich herabzusetzen erklären lassen. Es wird nicht nur das häufig bereits brüchige Gefässsystem überlastet, was zu gefährlichen Blutergüssen (ins Gehirn, in die Netzhaut) führen kann, sondern es wird auch dem Herzen selbst eine grosse Arbeitslast aufgebürdet; mit der Zeit wird das Myokard immer schwächer und es kann bei einem erneuten Aufflackern der Hypertension zu einer akuten Herzinsuffizienz mit all ihren Folgen kommen. Endlich darf nicht vergessen werden, dass viele Autoren die Hypertension für ein Vorstadium der Arteriosklerose halten (Präsklerose — Huchard). Aus dem Vorhergehenden wird es verständlich, wie wichtig die Behandlung der Hypertension auf die eine oder andere Weise ist, wenn dieselbe hohe Zahlen erreicht; aus diesem Grunde sind seit lange Jodpräparate und Nitrite vorgeschlagen worden, dann in späterer Zeit Guipsine und Vasotonin.

Die Wirkungsart der Jodpräparate, die bei Arteriosklerose im all-



gemeinen eine so grosse Verbreitung gefunden haben, ist bis jetzt noch nicht endgültig klargelegt. Während Huchard (1) und nach ihm Barié (2) eine, durch das Jod entstehende, Erweiterung der kleinen Arterien annehmen und hierdurch die wohltätige Wirkung desselben auf die Arteriosklerose erklären, konnten Boehm und Berg (3) eine Wirkung des Jods auf den Blutdruck experimentell nicht nachweisen. Der gleichen Ansicht sind Josué (4) und Capps (5), die sowohl dem Jod eine gefässerweiternde, als auch überhaupt jegliche Wirkung auf den Blutdruck und die Blutviskosität absprechen. Der verstorbene Prof. J. P. Laudenbach (6) konstatiert bei seinen Versuchen mit Jod und Jodnatrium hingegen eine deutliche Blutdrucksenkung bei jeder Injektion. Zwintz (7) und Heubner (8) sprechen sich ebenfalls für eine Blutdrucksenkung durch Jodpräparate aus, erklären aber diesen Effekt durch eine Verstärkung der inneren Sekretion der Schilddrüse, während Dmitrowsky (9) eine Herabsetzung der Addrenalinausscheidung dafür verantwortlich macht. Die als bewiesen geltende Ansicht, dass das Jod die Blutviskosität vermindert (Untersuchungen von Müller und Jnad (10) aus der Klinik von Romberg), ist in neuester Zeit durch die Arbeiten von Determann und Bröking (11) und Barantschik (12) widerlegt. Letzterer fand, dass die Blutviskosität unter dem Einfluss von Jodpräparaten sogar zunahm. Loewy (13), der bei Hypertension bei Arteriosklerotikern Jodtropon anwandte, beobachtete bei 7 von 9 Fällen nach dreiwöchiger Behandlung ein Sinken des Maximaldruckes auf 12 bis 25 mm Hg und gleichzeitig hiermit eine Besserung des Allgemeinbefindens.

Der pharmakologische Effekt des Nitroglyzerins, der in einer Gefässerweiterung, infolge einer Einwirkung auf das Vasomotorensystem und unmittelbar auf die Gefässwände, besteht, wurde von Dmitrenko (14) an Patienten nachgeprüft, hierbei ergab es sich, dass gleichzeitig mit dem Sinken des Blutdruckes in der A. radialis in mehr als der Hälfte der Fälle eine Steigerung in den Arterien der Finger konstatiert werden konnte. In Fällen von starker Herzhypertrophie und gesteigerter Funktion desselben kann der Blutdruck auch in zentraler liegenden Gefässen steigen; aus diesem Grunde gelingt eine Behandlung durch systematische Blutdruckherabsetzung bei weitem nicht immer. Turkija (15) wandte bei Arteriosklerotikern ebenfalls Nitroglyzerin an und hält die Wirkung für sehr unsicher und sogar für wenig geeignet für die Behandlung, da bei Arteriosklerotikern häufig Vergiftungserscheinungen auftreten.

In letzter Zeit sind zu demselben Zweck — einer Herabsetzung des Blutdruckes — zwei neue Mittel: Vasotonin und Guipsine vorgeschlagen worden.

Müller (16) benutzte die Eigenschaft des Johimbins den Blutdruck herabzusetzen zu praktischen therapeutischen Zwecken und beschloss, dasselbe in Verbindung mit Urethan bei der Behandlung der Hypertension



zu verwenden. In der Tat zeigten seine Tierversuche, dass nach Vasotonininjektionen eine deutliche Blutdrucksenkung eintritt, die durch eine Erweiterung der peripheren Gefässe und der Gefässe der inneren Organe bedingt wird; diese Senkung hält länger an als nach Amylnitrit. Weitere Beobachtungen von Fellner, die an klinischem Material angestellt wurden, ergaben ebenfalls, dass bei Patienten mit hohem Blutdruck und Anfällen von Asthma praecardiale unter dem Einfluss von täglichen subkutanen Injektionen von Vasotonin der Blutdruck sank und das Asthma verschwand, wobei leichte Anfälle von Angina pectoris und Asthma schon nach 30 Minuten verschwanden, schwere aber erst nach zahlreichen, täglichen Injektionen. Stähelin (17) bestätigt die günstigen Resultate der Vasotonininjektionen; er sah in 20 von 35 Fällen eine deutliche Blutdrucksenkung nach einigen Stunden oder Tagen und gleichzeitig eine Besserung der subjektiven Erscheinungen. Ein gleiches günstiges Urteil gibt Schattenstein (18) über dieses Mittel ab, er erzielte in einigen Fällen dort einen Effekt, wo Nitroglyzerin wirkungslos geblieben war; Pongs (19) hingegen vergleicht die Wirkung des Johimbins mit der des Nitroglyzerins und findet, dass letzteres intensiver und andauernder wirkt. Die klinischen Untersuchungen weiterer Autoren zeigen aber schon, dass der Ruhm des Vasotonins, als Blutdruck herabsetzendes Mittel, fälschlich aufgebauscht ist. So kam Leva (20) auf Grund seiner Beobachtungsresultate zu dem Schluss, dass in keinem einzigen Fall ein anhaltendes Fallen des Blutdrucks vorhanden war, in der Mehrzahl der Fälle trat es gar nicht einmal ein und es konnte im Gegenteil häufig ein selbständiges Fallen des Blutdrucks vor dem Beginn der Vasotoninbehandlung beobachtet werden. Die gleichen negativen Resultate erhielt auch Klemperer.

Noch vor dem Auftauchen des Vasotonins wurde von französischen Autoren ein aus dem Viscum album gewonnenes Präparat — das Guipsine als blutdrucksenkendes Mittel warm empfohlen. Als es sich herausgestellt hatte, dass nur das frische Gewächs Heilkraft besitzt, wurden die Leprinceschen (21) Pillen hergestellt, die einen wässerigen Extrakt aus frischem Viscum darstellen. Die Untersuchungen von Gautier und Chevalier (22) haben gezeigt, dass das Guipsine in der Tat den Blutdruck mit Hilfe des Vasomotorensystems herabsetzt und hierbei die Diurese steigert; die bei Anwendung dieses Mittels erzielten Resultate sind die gleichen wie bei Anwendung von Jod und Nitriten, jedoch haben sie den Vorzug, dass dem Guipsine vollständig die negativen, gefährlichen Eigenschaften der letzteren fehlen. Leva jedoch erhielt bei der Prüfung der Wirkung des Guipsines parallel mit derjenigen des Vasotonins sowohl beim einen als auch beim anderen Mittel negative Resultate.

In Anbetracht dieser widersprechenden Berichte einerseits und der hervorragenden Wichtigkeit einer Möglichkeit den Blutdruck herab-



zusetzen aus den bereits angeführten Gründen andererseits unternahm ich es, auf Anregung Prof. W. P. Obraszoffs die Wirkung dieser Mittel nachzuprüfen und war hierbei bemüht, soweit es möglich war, eine vergleichende Begutachtung des Effektes an ein und demselben Patienten durchzuführen.

Die Blutdruckuntersuchungen wurden täglich nach der Schallmethode von Korotkoff in sitzender Stellung des Kranken an der linken Hand, möglichst zu ein und derselben Tageszeit ausgeführt. Die gleiche Lage des Patienten bei der Blutdruckmessung ist von Bedeutung, da die Autoren darauf hinweisen, dass sich der Blutdruck in wechselnder Lage des Patienten ändert [Bröking (23)]. Gleichzeitig hiermit wurde täglich unmittelbar vor der Blutdruckmessung der Puls gezählt und die Harnmenge gemessen. Die Untersuchungen wurden an 15 Patienten ausgeführt; an 5 von denselben wurden alle 4 Mittel angewandt, an den übrigen 1—2—3, je nachdem die Patienten in der Klinik oder im Krankenhause festgehalten werden konnten. Das Vasotonin wurde 10mal, Guipsine 8mal, Nitrit 7mal und Jodpräparate 10mal angewandt.

In Anbetracht der Hinweise der Autoren, dass in den ersten Tagen des Aufenthalts des Patienten im Krankenhause unter dem Einfluss der Ruhe, der Diät usw. der Blutdruck nicht selten sinkt, begannen wir unsere Untersuchungen erst nach einwöchigem Krankenhausaufenthalt des Patienten und auch dann erst, wenn im Laufe dieser Woche die Blutdruckhöhe keine Neigung zum Sinken zeigte, im entgegengesetzten Fall musste noch zugewartet werden bis der Blutdruck annähernd auf derselben Höhe blieb. Derartige Blutdrucksenkungen werden von Leva und Külbs (24) angeführt. Auch wir haben zwei derartige Patienten beobachtet; bei diesen trat die Blutdrucksenkung auf ohne besondere Behandlung, ja sogar ohne besondere Diätvorschriften und nur lediglich in Folge der Krankenhausruhe: Patientin T., 65 Jahre alt, mit der Diagnose — Arteriosklerose der Aorta und der peripheren Gefässe; 1. Tag Blutdruck 58—170; 3. Tag 55—150; 7. Tag 53—148; 10. Tag 50 bis 136; 13. Tag 50—130; gleichzeitig trat auch eine Besserung der subjektiven Erscheinungen auf, die Atemnot nahm bedeutend ab, Herzklopfen und Schwindel verschwanden. Wenn wir im gegebenen Falle gleich vom ersten Tage irgend eines der Mittel gegeben hätten, hätten wir höchstwahrscheinlich die Blutdrucksenkung der heilenden Wirkung des Mittels zugeschrieben.

Ausser dem Vasotonin und Guipsine wandten wir von den Nitriten Natr. nitrosum, Nitroglyzerin, von den Jodpräparaten Kali jodatum, Natrium jodatum, Mixt. Bietti und zum Vergleich Hydrargyrum bijodatum an.

Alle der Beobachtung unterzogenen Patienten erhielten die gewöhnliche gemischte Kost um im gegebenen Fall den Einfluss der Diät auszuschliessen.



Ich führe hier nur einige Krankengeschichten und zwar nur in aller Kürze an, da die Beobachtungszeit eine lange war.

1. 50jährige Bäuerin S. Im Verlauf des letzten Jahres klagt Patientin über beständige Brustschmerzen, Atemnot, Kopfschmerzen, Schwindel und Ohrenklingen. Puls 60, die peripheren Arterien sind nicht deutlich sklerosiert. In den hinteren unteren Teilen der Lungen sind feuchte Rasselgeräusche zu hören. Der obere Rand der Herzdämpfung befindet sich auf der 4. Rippe, die rechte Grenze am linken Sternalrand, die linke $^1/_2$ Querfinger nach aussen von der Lin. medio-olavicularis. Der Spitzenstoss befindet sich im 5. Interkostalraum auf derselben Linie, er ist nicht verstärkt. Bei der Auskultation ist an der Herzspitze ein unreiner 1. Ton und ein Akzent auf dem 2. Ton hörbar, über der Aorta und im 3. Interkostalraum links neben dem Sternum hört man eine systolische Gabelung des 1. Tones und einen akzentuierten 2. Ton. Das S romanum ist zeigefingerstark, unempfindlich. Das Cökum knurrt und ist $1^1/_2$ Querfinger breit. Der Magenfundus reicht bis zum Nabel. Der Leberrand tritt einen Querfinger breit unter dem Rippenrande hervor und ist unempfindlich. Die Milz ist nicht palpierbar. Die Harnmenge beträgt in 24 Stunden 1140 ccm, spez. Gewicht 1013, Eiweiss und Zucker sind nicht vorhanden; die mikroskopische Untersuchung ergibt viel Plattenepithel und eine mässige Menge von Leukozyten. Die Wassermannsche Reaktion ist positiv. Sichtbare syphilitische Erscheinungen fehlen. Diagnose: Arteriosklerose der Aorta und der peripheren Arterien, Hypertensio, Syphilis.

Der Blutdruck hielt sich im Verlauf der ersten Woche auf recht gleichbleibender Höhe, im Mittel 78—194.

15. 1.	Puls —	Blutdruck 72—190	Harnmenge —	
16. 1.	„ 56	„ 68—204	„ 1120	1. Injektion von Vasotonin (1 ccm).
17. 1.	„ 56	„ 75—197	„ 1220	
18. 1.	„ 56	„ 73—192	„ 1520	2. Injektion.
19. 1.	„ 54	„ 73—190	„ 1580	
20. 1.	„ 52	„ 75—198	„ 1830	3. „
21. 1.	„ 56	„ 80—197	„ 1590	
22. 1.	„ 60	„ 78—178	„ 1010	4. „
23. 1.	„ 58	„ 70—178	„ 1570	
24. 1.	„ 58	„ 70—182	„ 1800	5. „
25. 1.	„ 56	„ 78—195	„ 1600	6. „
26. 1.	„ 56	„ 70—174	„ 1500	7. „
27. 1.	„ —	„ 74—190	„ 1540	8. „
28. 1.	„ 60	„ 75—192	„ 1720	9. „
29. 1.	„ —	„ 75—190	„ 1400	

Im Verlauf der ganzen Krankheit gingen die subjektiven Klagen der Pat. über starken Kopfschmerz, hauptsächlich der Nachts, Ohrenklingen, schlechten Schlaf keineswegs zurück. Da auch bei der Blutdruckmessung keine Resultate sichtbar wurden, wurden die Injektionen sistiert. Nur die Harnmenge hatte scheinbar zugenommen.

Vom 30. Januar bis zum 8. Februar erhielt die Pat. eine 1proz. Sol. nitroglycerin anfangs zu 2 Tropfen 3mal täglich, dann zu 3—4 Tropfen. Ich führe hier die Zahlen in Zwischenräumen an:

30. 1.	Puls 56	Blutdruck 73—182	Harnmenge 1310	Nitroglyzerin.
31. 1.	„ 58	„ 70—182	„ 1170	
1. 2.	„ 56	„ 63—176	„ 1700	
3. 2.	„ 56	„ 70—169	„ 1950	
4. 2.	„ 56	„ 72—166	„ 1980	
6. 2.	„ 54	„ 65—174	„ 1780	
7. 2.	„ 54	„ 75—182	„ 1360	
8. 2.	„ 52	„ 72—176	„ 1260	

Also auch das Nitroglyzerin hat im gegebenen Falle keine positiven Resultate ergeben, die, eine Zeit hindurch beobachtete, geringe Blutdruck-

senkung mit gleichzeitiger vermehrter Harnmenge wich bald wieder einer Blutdrucksteigerung.

9. 2.	Puls	56	Blutdruck	78—175	Harnmenge	1410	Mixt. Bietti dreimal täglich 1 Esslöffel in Milch.
10. 2.	„	56	„	76—182	„	1630	
11. 2.	„	58	„	78—148	„	1830	
12. 2.	„	—	„	75—139	„	1870	
13. 2.	„	80	„	75—144	„	1840	
14. 2.	„	76	„	74—136	„	1950	
15. 2.	„	64	„	68—144	„	1030	
17. 2.	„	68	„	68—140	„	1660	
19. 2.	„	65	„	65—154	„	1920	
21. 2.	„	65	„	72—133	„	1490	Infolge von starkem Schnupfen wird Mixt. Bietti ausgesetzt.
23. 2.	„	64	„	72—134	„	1580	
24. 2.	„	66	„	72—134	„	1380	
25. 2.	„	72	„	68—153	„	1700	
27. 2.	„	64	„	68—160	„	1190	
28. 2.	„	64	„	75—170	„	1440	

Es trat also unter dem Einfluss der Mixt. Bietti eine geringe Beschleunigung des Pulses, ein unbedeutendes Sinken des diastolischen und ein deutliches ausgeprägtes Sinken des systolischen Blutdruckes auf und die subjektiven Klagen der Patientin wurden ebenfalls geringer. Aber schon eine Woche nach dem Aussetzen des Medikamentes erreichte der Blutdruck die früheren Zahlen. Uns erschien es anfangs wahrscheinlicher, dass in diesem Falle der Effekt durch das Quecksilber erreicht worden sei, zumal die Wassermannsche Reaktion positiv ausgefallen war; aus diesem Grunde wurden nach Ablauf einer längeren Zeit, in der die Patientin eine grippöse Erkrankung durchmachte, Einreibungen mit grauer Quecksilbersalbe à 4,0 pro die angeordnet:

19. 3.	Puls	62	Blutdruck	75—165	Harnmenge	1400	
20. 3.	„	60	„	70—163	„	1400	
22. 3.	„	60	„	68—178	„	1550	1. Einreibung mit 4,0 g Ungt. Hydr. ciner.
24. 3.	„	52	„	71—183	„	1890	3. Einreibung.
27. 3.	„	56	„	70—175	„	2200	5. „
30. 3.	„	60	„	65—165	„	2140	7. „
31. 3.	„	58	„	70—180	„	2340	8. „
3. 4.	„	56	„	72—184	„	1560	11. „
5. 4.	„	56	„	75—182	„	2150	13. „
8. 4.	„	60	„	70—183	„	1540	15. „
11. 4.	„	56	„	65—178	„	1930	18. „
12. 4.	„	—	„	70—184	„	1910	

18 Einreibungen hatten also gar keinen Einfluss auf den Blutdruck, im Sinne einer Herabsetzung desselben, ausgeübt, der systolische Blutdruck war im Gegenteil sogar gestiegen, nur die Harnmenge hatte zugenommen. Diese Beobachtung zeigte uns, dass das früher beobachtete Sinken des Blutdruckes der Wirkung der, in der Mixt. Bietti enthaltenen, Jodelemente zuzuschreiben sei, weswegen auch weiterhin Kali jodatum verordnet wurde:

15. 4.	Puls	56	Blutdruck	68—183	Harnmenge	1560	Kali jodatum 1,0 pro die.
17. 4.	„	58	„	65—160	„	1100	
19. 4.	„	60	„	65—175	„	2000	
20. 4.	„	62	„	70—164	„	1150	
22. 4.	„	68	„	60—155	„	1660	
23. 4.	„	68	„	60—154	„	1790	

26. 4.	Puls 60	Blutdruck 68—160	Harnmenge 1370	
27. 4.	„ 64	„ 65—160	„ 1300	
29. 4.	„ 64	„ 65—158	„ 1640	
30. 4.	„ 64	„ 62—160	„ 1470	Kali jodat. wird sistiert.

Obgleich auch hier ein geringes Sinken des systolischen Blutdruckes stattgefunden hatte, das ebenfalls von einer geringen Beschleunigung des Pulses begleitet wurde, so war der Effekt jedoch kein so deutlicher wie bei Anwendung der Mixt. Bietti und deswegen wurde zur Kontrolle nochmals Mixt. Bietti verordnet:

2. 5.	Puls 56	Blutdruck 65—160	Harnmenge 1700	Mixt. Bietti dreimal täglich 1 Esslöffel.
4. 5.	„ 60	„ 66—160	„ 1590	
7. 5.	„ 60	„ 68—155	„ 1670	
10. 5.	„ 56	„ 66—162	„ 1510	
13. 5.	„ —	„ 64—153	„ 1200	
15. 5.	„ 62	„ 64—148	„ 1200	
18. 5.	„ 70	„ 72—145	„ 1240	
19. 5.	„ 74	„ 62—148	„ 1460	
21. 5.	„ 76	„ 68—138	„ 1230	Zeitweilig für 2—3 Tage ausgesetzt.
22. 5.	„ 70	„ 67—130	„ 1360	
23. 5.	„ 70	„ 68—130	„ 1300	
25. 5.	„ 76	„ 70—130	„ —	
27. 5.	„ 80	„ 65—134	„ 1100	
28. 5.	„ 72	„ 68—142	„ 1370	
31. 5.	„ 78	„ 68—137	„ —	
2. 6.	„ 78	„ 70—145	„ —	
6. 6.	„ 72	„ 65—140	„ 1330	
9. 6.	„ 70	„ 60—135	„ 1550	
13. 6.	„ 76	„ 67—129	„ 1330	
16. 6.	„ 76	„ 60—138	„ 1100	
17. 6.	„ 80	„ 68—138	„ 1150	
19. 6.	„ 78	„ 62—130	„ 1430	
20. 6.	„ 78	„ 62—126	„ 1530	Mixt. Bietti wird sistiert.
24. 6.	„ 68	„ 60—140	„ 1300	
27. 6.	„ 62	„ 67—145	„ 1510	
30. 6.	„ 60	„ 65—158	„ 1630	
3. 7.	„ 60	„ 65—162	„ 1340	
5. 7.	„ 56	„ 67—181	„ —	

Es hatte also bereits im Verlauf der ersten 3 Wochen die Verordnung von Mixt. Bietti neuerdings denselben Effekt ergeben, der darin bestand, dass die Pulsfrequenz zunahm, der systolische Blutdruck von 160 bis zu normaler Höhe herabsank und gleichzeitig die subjektiven Klagen der Patientin abnahmen. Dieser Effekt war auch diesmal kein anhaltender und nach Weglassen des Medikamentes kehrte der Blutdruck nach 12—14 Tagen wieder zu den früheren Ziffern zurück und die Pulsfrequenz nahm ab. Um nun die Mitwirkung des Quecksilbers aus diesem therapeutischen Erfolge vollständig auszuschliessen, wurde der Patientin weiterhin Hydrargyrum bijodatum 0,12 : 170,0 in derselben Dosis wie die Mixt. Bietti, jedoch ohne 8,0 Kali jodatum verordnet, von letzterem wurde nur 0,3—0,5 : 180,0 genommen, da dasselbe zur Lösung des Hydrargyrum bijodatum erforderlich ist und eine therapeutische Wirkung nicht haben konnte.

11. 7.	Puls 62	Blutdruck 82—195	
18. 7.	„ 63	„ 70—208	Hydrarg. bijod. 0,12:180 + Kali jodat. 0,5 dreimal täglich 1 Esslöffel.
21. 7.	„ 60	„ 80—196	
25. 7.	„ 62	„ 75—190	



28. 7.	Puls 62	Blutdruck	73—185
1. 8.	„ 56	„	76—185
4. 8.	„ 56	„	75—185
8. 8.	„ 58	„	76—186

Hieraus folgt klar, dass der Effekt der Mixt. Bietti lediglich der Wirkung des Kali jodatum zugeschrieben werden muss; die weiteren Beobachtungen haben dieses auch bestätigt; wenn wir bei der Verordnung von Kali jodatum ein geringeres Sinken des Blutdruckes, als bei Mixt. Bietti erzielten, so muss dieser Unterschied durch die verschiedene Dosis erklärt werden, denn die Mixt. Bietti enthält 8,0 Kali jodatum, also 2,0 pro die.

14. 8.	Puls 64	Blutdruck	75—187	Guipsine 6 Pillen täglich.
19. 8.	„ 64	„	75—192	
21. 8.	„ 61	„	78—200	
24. 8.	„ 62	„	84—202	
28. 8.	„ 60	„	75—190	
31. 8.	„ 64	„	82—215	
4. 9.	„ 62	„	80—194	

Die Anwendung von Guipsine im Verlauf von 20 Tagen blieb vollständig ohne Wirkung und trotz des langen Krankenhausaufenthaltes und der angewandten Behandlung, verliess die Patientin das Krankenhaus mit denselben Blutdruckziffern, mit denen sie aufgenommen worden war.

2. 60jährige Bäuerin. Im Verlauf der letzten 6 Monate klagt Patientin über Atemnot, Herzklopfen und Kopfschmerzen, Husten ist nicht vorhanden. Uebelkeit und Erbrechen fehlen. Stuhlgang normal. Der Appetit ist befriedigend, der Schlaf schlecht. Die peripheren Gefässe sind sklerosiert. P. 84. Am Halse Karotidenpulsation. Der obere Rand der Herzdämpfung auf der 4. Rippe, der rechte dem nach innen von der Lin. sternalis sinistra, der linke $^1/_2$ Querfinger nach aussen von der Lin. medio clavicularis. Der Spitzenstoss liegt auf derselben Linie im 5. Interkostalraum und ist etwas verstärkt. Bei der Auskultation an der Herzspitze ist eine Gabelung des 1. Tones und ein akzentuierter 2. Ton hörbar, deutlicher ist die Gabelung des Tones über der Aorta und ganz besonders im 3.—4. Interkastalraum links neben dem Sternum hörbar; der 2. Aortenton ist akzentuiert. Das Symptom Prof. Sirotinins fehlt. Die Lungen zeigen keine Veränderungen. Der Leib ist nicht aufgetrieben. Das S. romanum ist zeigefingerdick, nicht empfindlich. Das Coecum knurrt, ist 2 Querfinger breit und wenig empfindlich. Die untere Magengrenze befindet sich 2 Querfinger unterhalb des Nabels. Das Gebiet der Dünndärme gibt einen dumpf-tympanitischen Perkussionsschall. Die Leber ist weich und ihr Rand ragt 2 Querfinger unter dem Rippenrande hervor. Die Milz ist nicht fühlbar. Die Wassermannsche Reaktion fällt negativ aus. Der Harn hat 1013 spez. Gewicht, reagiert sauer und enthält weder Erweiss noch Zucker; die mikroskopische Untersuchung ergibt eine geringe Anzahl von Leukozyten und Plattenepithel. Diagnose: Arteriosklerose der peripheren Arterien und der Aorta. Hypertension.

Im Verlauf der ersten Woche schwankte der systolische Blutdruck zwischen 160 und 172.

14. 3.	Puls 80	Blutdruck	75—162	Harnmenge	1760	1.	Vasotonininjektion.
15. 3.	„ 76	„	75—166	„	2090	2.	„
16. 3.	„ 80	„	70—168	„	1450	3.	„
17. 3.	„ 82	„	73—165	„	1550	4.	„
18. 3.	„ 84	„	70—160	„	1720	5.	„
19. 3.	„ —	„	80—155	„	1510	6.	„
20. 3.	„ 84	„	75—180	„	1670	7.	„
21. 3.	„ 84	„	80—165	„	1400	8.	„
22. 3.	„ 80	„	75—202	„	1210	9.	„
23. 3.	„ —	„	70—185	„	1610	10.	„



Es hatte also das Vasotonin auf die Pulsfrequenz und die Harnmenge keinen Einfluss ausgeübt, der diastolische Blutdruck blieb derselbe, der systolische Blutdruck stieg aber sogar in den letzten Tagen.

24. 3.	Puls	80	Blutdruck	74—168	Harnmenge	1260	
26. 3.	„	—	„	75—168	„	—	
27. 3.	„	74	„	78—165	„	1950	Guipsine 6 Pillen tägl.
28. 3.	„	—	„	75—167	„	1420	
29. 3.	„	76	„	76—156	„	1650	
30. 3.	„	76	„	68—168	„	1910	
31. 3.	„	—	„	70—165	„	1730	
1. 4.	„	70	„	75—190	„	1550	
2. 4.	„	—	„	78—182	„	1960	
3. 4.	„	72	„	70—172	„	1180	
4. 4.	„	—	„	70—165	„	1670	
5. 4.	„	76	„	80—160	„	1840	
6. 4.	„	74	„	75—173	„	1560	
7. 4.	„	76	„	72—180	„	1450	
8. 4.	„	—	„	75—178	„	1210	Guipsine wird sistiert.

Das Guipsine hat im Verlauf von 13 Tagen keinerlei Wirkung ergeben.

9. 4.	Puls	68	Blutdruck	65—168	Harnmenge	1480	Sol. Nitroglycerini spir.
10. 4.	„	—	„	65—160	„	1220	1 proz., dreimal täglich
11. 4.	„	80	„	82—182	„	1770	zu 2 Tropfen.
12. 4.	„	—	„	75—170	„	1410	Viermal tägl. zu 3 Tropf.
13. 4.	„	80	„	74—165	„	1410	
14. 4.	„	76	„	75—171	„	1370	
15. 4.	„	68	„	75—187	„	1650	
16. 4.	„	76	„	65—162	„	1680	Dreimal tägl. zu 5 Tropf.
17. 4.	„	72	„	70—165	„	1300	
18. 4.	„	72	„	75—160	„	1550	
19. 4.	„	80	„	75—185	„	2050	
20. 4.	„	76	„	75—182	„	1530	
21. 4.	„	80	„	80—210	„	1910	

Das Nitroglyzerin hatte ebenfalls keinerlei Wirkung auf Puls und Blutdruck ausgeübt. Hieraus darf jedoch keinesfalls der Schluss gezogen werden, dass das Nitroglyzerin gar nicht auf den Blutdruck einwirkt, denn wenn man den Blutdruck gleich nach dem Einnehmen der Dosis misst, so fällt der Blutdruck jedesmal, nur hält dieser Effekt nicht lange an und der Blutdruck steigt wieder.

So war am 19. 4. der Puls 80, der Blutdruck 75—185; $^1/_2$ Stunde nach Verabreichung von 5 Tropfen Nitroglyzerin: Puls 80, Blutdruck 75—165; nach 1 Stunde: Puls 80, Blutdruck 70—180; nach 2 Stunden: Puls 84, Blutdruck 70—187; nach 3 Stunden: Puls 76, Blutdruck 80—186. Den 20. 4.: Puls 76, Blutdruck 75—182, $^1/_2$ Stunde nach Verabreichung von Tropfen: Puls 80, Blutdruck 75—165; nach 1 Stunde: Puls 80, Blutdruck 80—167; nach 2 Stunden: Puls 76, Blutdruck 80—182.

22. 4.	Puls	72	Blutdruck	70—185	Harnmenge	1150	Natr. nitrosum 0,2 pro die.
23. 4.	„	76	„	73—197	„	1600	
24. 4.	„	74	„	77—188	„	1610	Da die Pat. über Kopfschmerzen, Schwindel, Hitzegefühl in der Herzgrube und stechende Schmerzen in der Herzgrube klagt, die nach Verabreich. des Mittels auftreten, wird die Dosis auf 0,1 pro die reduziert.
25. 4.	„	72	„	78—185	„	1860	
26. 4.	„	71	„	85—218	„	1830	
27. 4.	„	78	„	70—175	„	1500	
28. 4.	„	70	„	76—175	„	1560	
29. 4.	„	72	„	70—170	„	1380	
30. 4.	„	72	„	80—165	„	2040	
1. 5.	„	76	„	80—188	„	1610	
2. 5.	„	74	„	92—172	„	2100	
3. 5.	„	76	„	90—208	„	—	Die Natr. nitrosum-Gaben werden sistiert.

Beim Vergleich der oben angeführten Zahlen wird es ersichtlich, dass auch das Natr. nitrosum ebenso wie das Nitroglyzerin den Blutdruck nicht herabgesetzt hat, nur die Harnmenge hatte zugenommen. Wenn man den Blutdruck gleich nach der Verabreichung des Mittels misst, so wird ein deutliches Sinken des Blutdrucks bemerkbar; aber auch hier hält der Effekt nicht lange an und der Blutdruck erreicht bald wieder die früheren Zahlen.

So betrug am 22. 4. der Puls 72 und der Blutdruck 70—185, $^1/_2$ Stunde nach Darreichung von 0,1 Natr. nitros: Puls 84, Blutdruck 65—155; nach 1 Stunde: Puls 92, Blutdruck 65—160; nach 2 Stunden: Puls 80, Blutdruck 60—162; nach 3 Stunden: Puls 76, Blutdruck 70—180. Am 24. 4.: Puls 74, Blutdruck 77—188, $^1/_2$ Stunde nach Darreichung von 0,05 Natr. nitros: Puls 84, Blutdruck 70—144; nach 1 Stunde: Puls 76, Blutdruck 70—150; nach $1^1/_2$ Stunden: Puls 74, Blutdruck 70—170. Jedesmal wurde das Sinken des Blutdrucks von einer Beschleunigung des Pulses begleitet.

4. 5.	Puls	70	Blutdruck 82—187	Harnmenge	1140	
5. 5.	„	78	„ 78—182	„	1490	
6. 5.	„	70	„ 85—188	„	1770	
7. 5.	„	72	„ 75—170	„	2050	Natr.jodatum 1,0 pro die.
8. 5.	„	68	„ 90—192	„	2210	
9. 5.	„	72	„ 75—168	„	1500	
10. 5.	„	80	„ 80—184	„	1910	
11. 5.	„	80	„ 80—176	„	1740	
12. 5.	„	90	„ 67—163	„	1160	
13. 5.	„	—	„ 65—165	„	1300	zeitweilig 1—2 Tage
14. 5.	„	82	„ 76—166	„	1600	Pause.
15. 5.	„	84	„ 70—175	„	1210	
16. 5.	„	75	„ 90—201	„	1610	
17. 5.	„	72	„ 85—168	„	2160	
18. 5.	„	74	„ 75—173	„	1430	
19. 5.	„	80	„ 75—174	„	1830	
21. 5.	„	80	„ 78—170	„	1490	
22. 5.	„	90	„ 72—162	„	1850	
23. 5.	„	78	„ 75—165	„	1970	
24. 5.	„	82	„ 72—164	„	1460	
25. 5.	„	84	„ 78—165	„	1130	
26. 5.	„	84	„ 72—160	„	1450	
27. 5.	„	80	„ 78—157	„	1340	
28. 5.	„	84	„ 80—168	„	1500	
29. 5.	„	78	„ 75—160	„	1040	
31. 5.	„	80	„ 75—160	„	1230	
2. 6.	„	84	„ 80—165	„	1280	
4. 6.	„	90	„ 80—175	„	1620	Natr. jodatum — sistiert.

Im gegebenen Fall hat das Natr. jodat. in einer Dosis von 1,0 pro die nur die Pulsfrequenz erhöht, auf den Blutdruck aber fast gar keine Wirkung ausgeübt.

17. 6.	Puls	76	Blutdruck 63—166	Harnmenge	1200	
18. 6.	„	78	„ 68—163	„	1610	
19. 6.	„	78	„ 70—160	„	1700	Natr.jodatum 2,0 pro die.
20. 6.	„	80	„ 72—160	„	1480	
22. 6.	„	78	„ 68—151	„	2200	
24. 6.	„	96	„ 72—155	„	1850	
26. 6.	„	94	„ 76—156	„	1510	
27. 6.	„	92	„ 68—158	„	2000	
28. 6.	„	88	„ 68—140	„	1500	
30. 6.	„	96	„ 75—155	„	1860	



2. 7.	Puls 90	Blutdruck 75—149	Harnmenge 2000
3. 7.	„ 94	„ 75—152	„ 2340
4. 7.	„ 94	„ 68—151	„ 1960
5. 7.	„ 92	„ 72—150	„ 1670

Die doppelte Dosis des Natr. jodatum hat zwar eine deutlicher ausgeprägte therapeutische Wirkung ausgeübt; der systolische Blutdruck war gesunken und gleichzeitig hatte sich das subjektive Befinden der Patienten gebessert, der Effekt war aber kein so auffallender wie im ersten Fall. Gleichzeitig mit dem Sinken des Blutdrucks muss eine Zunahme der täglichen Harnmenge konstatiert werden.

6. 7.	Puls 92	Blutdruck 70—152	Harnmenge 1570	Mixt. Bietti 3 Esslöffel.
9. 7.	„ 92	„ 70—152	„ 1650	
11. 7.	„ 90	„ 75—146	„ 1740	
12. 7.	„ 90	„ 75—158	„ 1800	
14. 7.	„ 96	„ 63—148	„ 1780	
16. 7.	„ 88	„ 73—145	„ 1550	
17. 7.	„ 86	„ 68—147	„ 1530	
18. 7.	„ 88	„ 74—155	„ 1310	
19. 7.	„ 92	„ 66—145	„ 1100	
21. 7.	„ 96	„ 72—150	„ —	
23. 7.	„ 94	„ 73—152	„ 1400	Mixt. Bietti sistiert.
25. 7.	„ 94	„ 72—152	„	
26. 7.	„ 88	„ 73—160	„	
28. 7.	„ 84	„ 80—175		

Die Mixt. Bietti hat mit ihrem Kali jodatum die Wirkung des Natr. jodatum unterstützt, hat aber ein weiteres Sinken des Blutdrucks nicht hervorgerufen, folglich hat ebenso wie im ersten angeführten Fall im gegebenen Fall das Hydrargyrum bijodatum keine selbständige Wirkung ausgeübt. Der Puls war ebenfalls beschleunigter als vorher; mit dem Sistieren der Darreichung der Jodmixtur kehrte der Blutdruck bereits nach 5 Tagen zur früheren Höhe zurück und der Puls wurde langsam.

3. S., 55jährige Bürgerin. Seit 3 Jahren klagt Patientin über Atemnot, Herzklopfen und Schmerzen in der Herzgegend, die Schmerzen exazerbierten zeitweise und strahlten in die Herzgrube und den linken Arm aus. Vor 3 Monaten gesellten sich Schwindel und Kopfschmerzen hinzu. Zuweilen Husten, geringe Uebelkeit, kein Erbrechen. Alle 2—3 Tage Stuhlgang. Puls 64. Die peripheren Gefässe sind sklerosiert. Die obere Grenze der Herzdämpfung auf der 4. Rippe, die rechte am linken Sternalrand, die linke auf der Lin. medioclavicularis, der Spitzenstoss ist schwach ausgeprägt und befindet sich auf derselben Linie im 5. Interkostalraum. Bei der Auskultation an der Herzspitze Gabelung des 1. Tones und Akzentuierung des 2., über der Aorta ein schwaches systolisches Geräusch und ein akzentuierter 2. Ton. Im 3.—4. Interkostalraum, links neben dem Sternum eine deutliche Gabelung des 1. Tones, die 2. Gabelung besteht aus einem Geräusch. In den Lungen keine Veränderungen. Der Leib ist aufgetrieben. Das S romanum ist $1^1/_2$ Querfinger breit und empfindlich. Das Cökum ist 2 Querfinger breit und wenig empfindlich. Das Gebiet der Dünndärme gibt einen tympanitischen Perkussionsschall. Die untere Magengrenze befindet sich 1 Querfinger über dem Nabel. Die Leber ist weich und überragt den Rippenrand nicht. Die Wassermannsche Reaktion fiel negativ aus. Der Harn hat 1016 spez. Gewicht, enthält weder Zucker noch Eiweiss, die mikroskopische Untersuchung ergibt eine geringe Menge von Plattenepithelzellen, Leukozyten und Kristalle von kleesaurem Kalk.



Diagnose: Arteriosklerose der Aorta und der peripheren Arterien. Angina pectoris. Hypertensio.

Der systolische Blutdruck hielt sich in den ersten 2 Tagen auf 185—190, dann sank er nach ungefähr 10 Tagen auf 160—165.

14. 3.	Puls 68	Blutdruck 75—164	Harnmenge 1670	1. Vasotonininjektion.
15. 3.	„ 74	„ 75—162	„ 1920	2. „
16. 3.	„ 68	„ 75—160	„ 1710	3. „
17. 3.	„ —	„ 80—162	„ 2060	4. „
18. 3.	„ 76	„ 75—164	„ 1010	5. „
19. 3.	„ —	„ 80—160	„ 2050	6. „
20. 3.	„ —	„ 75—160	„ 1000	7. „
21. 3.	„ 70	„ 80—162	„ 1210	8. „
22. 3.	„ 72	„ 80—163	„ 1340	9. „
23. 3.	„ 80	„ 72—155	„ 1440	10. „
24. 3.	„ 72	„ 75—163	„ 1500	

Das Vasotonin blieb ohne jede Wirkung.

26. 3.	Puls 72	Blutdruck 80—165	Harnmenge —	
28. 3.	„ —	„ 75—172	„ 1900	
29. 3.	„ 76	„ 78—162	„ 1950	
30. 3.	„ —	„ 75—155	„ 1800	Sal. Nitroglycerini
1. 4.	„ 68	„ 75—160	„ 2000	1 proz. 3 Tropfen drei-
3. 4.	„ —	„ 90—160	„ 1220	mal täglich.
4. 4.	„ 64	„ 75—175	„ 2110	
7. 4.	„ 72	„ 75—160	„ 1590	
8. 4.	„ 68	„ 75—168	„ 1700	
9. 4.	„ —	„ 80—165	„ 1620	
10. 4.	„ 64	„ 80—180	„ 1760	Nitroglyzerin wird sistiert.

Das Nitroglyzerin blieb ebenfalls ohne Wirkung. Während dieser Medikation klagte Patientin über verstärkte Kopfschmerzen.

11. 4.	Puls 60	Blutdruck 80—160	Harnmenge 1690	
14. 4.	„ 72	„ 75—164	„ 1280	Natr. nitrosum 0,2 pro
16. 4.	„ 68	„ 70—160	„ 1810	die.
17. 4.	„ 64	„ 75—170	„ —	
18. 4.	„ 60	„ 80—165	„ 1710	
20. 4.	„ 64	„ 80—165	„ 1600	
21. 4.	„ 64	„ 85—178	„ 1100	
22. 4.	„ 68	„ 80—170	„ 1020	
23. 4.	„ 68	„ 80—162	„ 1350	Natr. nitr. wird sistiert.

Auch hier bewirkte, ebenso wie in den beiden ersten Fällen sowohl das Nitroglyzerin als auch das Natrium nitrosum eine zeitweilige Senkung des Blutdrucks, die sich sehr bald wieder ausglich, deswegen ist diese Senkung auf der Kurve auch nicht sichtbar, da der Blutdruck 3 bis 4 Stunden nach Darreichung des Mittels gemessen wurde.

So war z. B. am 18. 4. der Puls 60, Blutdruck 80—165; gleich nach Darreichung von 0,1 Natrium nitrosum stellte sich ein Wärmegefühl in der Hergrube ein, nach $^1/_2$ Stunde war der Puls 72, Blutdruck 78—135, leichter Schwindel, Herzklopfen und objektiv konnte Extrasystole konstatiert werden; nach 1 Stunde: Puls 64, Blutdruck 70—140, nach 2 Stunden: Puls 60, Blutdruck 75—158, nach 3 Stunden: Puls 60, Blutdruck 75—164.

Das Natrium nitrosum haben wir 4mal angewandt und in allen Fällen wurden unangenehme subjektive Erscheinungen in Form von Druck und Schmerz in der Herzgegend, Herzklopfen wahrgenommen; objektiv konnte Extrasystole konstatiert werden; bei Anwendung von Nitroglyzerin wurden solche Erscheinungen selten beobachtet.

30. 4.	Puls 70	Blutdruck	80—165	Harnmenge	1720	
1. 5.	„ 74	„	84—167	„	1500	Kalium jodatum 1,0 pro
3. 5.	„ 78	„	90—170	„	—	die.
5. 5.	„ 66	„	81—163	„	2090	
7. 5.	„ 76	„	85—163	„	1830	
8. 5.	„ 70	„	80—163	„	1750	
9. 5.	„ 80	„	80—168	„	1920	
11. 5.	„ 76	„	85—157	„	1160	
12. 5.	„ 80	„	82—168	„	1350	
13. 5.	„ —	„	75—155	„	1100	
15. 5.	„ 62	„	86—165	„	1850	Zeitweises Aussetzen auf
16. 5.	„ 66	„	85—175	„	1750	2—3 Tage.
17. 5.	„ 66	„	88—158	„	1690	
18. 5.	„ 66	„	82—162	„	2310	
19. 5.	„ 62	„	82—170	„	1550	
21. 5.	„ 76	„	82—154	„	1670	
22. 5.	„ 66	„	75—166	„	1520	
23. 5.	„ 74	„	88—150	„	1830	
24. 5.	„ 64	„	85—168	„	1510	Kalium jodatum 2,0 pro
26. 5.	„ 74	„	80—160	„	1600	die.
27. 5.	„ 82	„	85—150	„	1180	
28. 5.	„ 84	„	85—142	„	1000	
29. 5.	„ 70	„	80—160	„	—	
31. 5.	„ 72	„	84—147	„	1220	
2. 6.	„ 74	„	77—152	„	1550	
4. 6.	„ 72	„	82—150	„	1770	
5. 6.	„ 82	„	80—146	„	1520	Zeitweises Aussetzen auf
7. 6.	„ 74	„	82—147	„	1580	2—3 Tage.
9. 6.	„ 70	„	72—146	„	1470	
11. 6.	„ 68	„	84—160	„	1740	
12. 6.	„ 78	„	80—142	„	2030	
13. 6.	„ 86	„	76—138	„	1150	
14. 6.	„ 90	„	76—138	„	1820	
16. 6.	„ 84	„	72—135	„	1360	
17. 6.	„ 88	„	82—152	„	1100	
18. 6.	„ 88	„	76—144	„	—	
19. 6.	„ 80	„	74—138	„	1720	
20. 6.	„ 78	„	75—140	„	1470	Mixt. Bietti 3 Esslöffel
22. 6.	„ 86	„	78—138	„	1690	täglich.
24. 6.	„ 76	„	82—148	„	1460	
26. 6.	„ 78	„	75—138	„	1400	
27. 6.	„ 85	„	80—145	„	1650	
28. 6.	„ 92	„	75—138	„	1350	
30. 6.	„ 84	„	78—142	„	1600	
2. 7.	„ 86	„	78—147	„	2050	
3. 7.	„ 85	„	76—150	„	1070	
4. 7.	„ 86	„	80—141	„	1200	
5. 7.	„ 80	„	85—142	„	1950	
6. 7.	„ 78	„	80—143	„	1600	
9. 7.	„ 88	„	75—140	„	1310	
11. 7.	„ 90	„	78—138	„	1320	Kalium jodatum 2,0 pro
12. 7.	„ 92	„	78—140	„	1450	die.
14. 7.	„ 96	„	75—155	„	1210	
16. 7.	„ 72	„	80—140	„	1100	
17. 7.	„ 88	„	74—133	„	1270	
18. 7.	„ 86	„	80—138	„	1070	
19. 7.	„ 80	„	74—135	„	1370	
21. 7.	„ 84	„	80—136	„	1350	Kalium jodatum wird
23. 7.	„ 74	„	75—132	„	—	sistiert.
25. 7.	„ 68	„	78—143	„	—	
26. 7.	„ 60	„	82—160	„	—	
28. 7.	„ 60	„	80—173	„	—	

Aus den angeführten Zahlen geht hervor, dass das Kali jodatum in einer Dosis von 1,0 pro die keinerlei Wirkung ausgeübt hat, die An-

wendung von 2,0 pro die hatte eine unbedeutende Senkung des diastolischen und eine stärkere Senkung des systolischen Blutdruckes zur Folge, die von einer geringen Beschleunigung des Pulses begleitet wurde. Die Harnmenge blieb die gleiche. Die Kopfschmerzen, Atemnot und Herzklopfen liessen nach. Der späterhin vorgenommene Ersatz des Kali jodatum durch Mixt. Bietti erhielt den systolischen Blutdruck auf derselben Höhe; es ist aber interessant, dass nach langdauernder Verabreichung von Jodpräparaten schon nach 6—7 Tagen nach Sistierung derselben der Blutdruck zur früheren Höhe wieder anstieg und der Puls langsamer wurde.

16. 8.	Puls 70	Blutdruck 84—170	
17. 8.	„ 78	„ 75—160	Guipsine 6 Pillen tägl.
21. 8.	„ 70	„ 85—175	
24. 8.	„ 72	„ 88—188	
28. 8.	„ 68	„ 80—172	
31. 8.	„ 76	„ 88—170	
4. 9.	„ 64	„ 85—172	

Auch diese Patientin verliess das Krankenhaus nach 6 monatiger Behandlung mit derselben Höhe des Blutdruckes wie bei der Aufnahme.

Ich will die übrigen Fälle hier nicht beschreiben, da in allen Fällen die Resultate mit denjenigen der angeführten Fälle identisch waren. Ich will hier nur bemerken, dass weder das Vasotonin, noch das Guipsine in keinem Falle Erfolg gehabt hat, der Erfolg der Nitrite war immer nur ein zeitweiliger (2—3 Stunden lang); da die Messungen 4—5 Stunden nach Einnehmen des Mittels vorgenommen wurden, konnte die kurzdauernde Senkung auch keinen Einfluss auf den Verlauf der allgemeinen Blutdruckkurve ausüben. Vielleicht haben das Vasotonin und das Guipsine ebenso wie die Nitrite nur einen zeitweiligen Einfluss auf den Blutdruck? Um diese Frage aufzuklären, haben wir eine ganze Reihe von Untersuchungen in dieser Richtung hin unternommen, haben aber vollkommen negative Resultate erzielt. So z. B.:

Pat. O. 20. 4.	Puls 72	Blutdruck 65—162
2 Pillen Guipsine		
nach 1 Std.	Puls 76	Blutdruck 60—164
„ 2 „	„ 72	„ 65—170
„ 3 „	„ 74	„ 65—165

Pat. B. 23. 4.	Puls 75	Blutdruck 68—169
Vasotonininjektion von 1 ccm		
nach $\frac{1}{2}$ Std.	Puls 72	Blutdruck 80—175
„ 1 „	„ 68	„ 80—177
„ $1\frac{1}{2}$ „	„ 68	„ 78—172
„ 2 „	„ 70	„ 78—175
„ $3\frac{1}{2}$ „	„ 76	„ 70—170

Pat. B. 9. 5.	Puls 72	Blutdruck 75—168
3 Pillen Guipsine		
nach 1 Std.	Puls 74	Blutdruck 78—175
„ 2 „	„ 74	„ 73—176
„ 3 „	„ 78	„ 70—171

Pat. T. 27. 5.	Puls 66	Blutdruck 75—170
Vasotonininjektion von 1 ccm		
nach $\frac{1}{4}$ Std.	Puls 72	Blutdruck 78—165
„ $\frac{1}{2}$ „	„ 72	„ 78—172
„ 1 „	„ 72	„ 70—170
„ $1\frac{1}{2}$ „	„ 70	„ 70—164
„ 2 „	„ 76	„ 65—167
„ 3 „	„ 80	„ 70—170

Ich will hier noch einmal hervorheben, dass das Natrium nitrosum fast immer eine ganze Reihe von unangenehmen subjektiven und objektiven Erscheinungen hervorrief, was in der Mehrzahl der Fälle bei der Anwendung von Nitroglyzerin nicht der Fall war.

In Anbetracht der oben angeführten Wirkungsweise der Nitrite halten

wir die Ordination derselben nur bei Hypertensionen angezeigt, die in Form von Anfällen auftreten, bei der Behandlung der stationären Form geben dieselben keine Resultate.

Was die Jodpräparate anbetrifft, so ergaben dieselben sowohl in den oben angeführten Fällen, als auch in allen übrigen bei einer Dosis von 1,0 pro die Jodkalium oder Jodnatrium entweder gar keine oder nur eine geringe Blutdrucksenkung; eine Dosis von 2,0 pro die hingegen setzte fast immer den Blutdruck herab, der Umfang dieser Senkung war aber individuell verschieden. In einigen Fällen, in denen die Kranken bald nach der Verabreichung einer Dosis von 2,0 pro die das Krankenhaus verliessen und wo keine deutliche Senkung des Blutdruckes erzielt wurde, war es schwer zu sagen, ob dieses ein negatives Resultat der Jodpräparate überhaupt sei, oder ob diese Dosis noch nicht Zeit gehabt hatte, ihre therapeutische Wirkung auszuüben. Parallel mit dem Sinken des Blutdruckes konnte in der Mehrzahl der Fälle auch eine Besserung der subjektiven Beschwerden der Patienten konstatiert werden, in einigen Fällen fehlte allerdings diese Besserung; sobald aber die Darreichung der Jodpräparate sistiert wurde, stieg der Blutdruck allmählich wieder bis zu seiner früheren Höhe an und die subjektiven Beschwerden des Patienten nahmen wieder zu. Es ist durchaus möglich, dass die glänzenden Resultate, die von einigen Autoren mit der Anwendung von Mitteln erzielt worden sind, die uns zu keinem Resultat geführt haben, dadurch erklärt werden können, dass die Patienten dieser Autoren zu wenig vor Beginn der Behandlung beobachtet worden sind; wie wir oben darauf hingewiesen haben, ist nicht selten der gesteigerte Blutdruck in den ersten Tagen des Krankenhausaufenthaltes entweder spontan etwas gesunken oder hat sogar normale Höhe erreicht, deswegen darf dieser Effekt aber durchaus nicht der Wirkung des betreffenden Mittels zugeschrieben werden, sondern nur lediglich der Ruhe und den veränderten Lebensbedingungen, in die der Patient geraten war.

Es sind also bisher die Resultate einer medikamentösen Behandlung der Hypertension wenig aussichtsvoll und es steht nur noch der Weg der Diäto- und Physiotherapie frei, auf dem bereits einige positive Resultate erzielt worden sind; es ist aber auch möglich, dass wir, dank der weiteren Ausarbeitung der Frage über den Zusammenhang der Hypertension mit der Funktion von Drüsen mit innerer Sekretion, auf dem Wege der Opotherapie so günstige Resultate erzielen werden, dass wir imstande sein werden, in Fällen von allzu hohem Blutdruck letzterem auf eine wünschenswerte Höhe hinabzudrücken.

Zum Schluss erfülle ich die angenehme Pflicht hiermit, Professor W. P. Obraszoff sowohl für die Ueberlassung des klinischen Materials, als auch für seine liebenswürdigen Ratschläge bei der Ausführung meiner Beobachtungen meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.



Literatur.

1) Huchard, Traité clin. des maladies du coeur. Paris. 3 éd. 1899. — 2) Barié, Traité prat. des maladies du coeur et de l'aorte. Paris 1901. — 3) Boehm u. Berg, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 5. — 4) Josué, Le journal médical français. 1912. Nr. 2. — 5) Capps, Journ. of Americ. Assoc. 1912. Zitiert nach d. Deutsch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 45. — 6) J. P. Laudenbach, Ueber den Einfluss von Jod, Jodnatrium und Jodotyrin auf den Blutkreislauf. Kiew 1898 (russisch). — 7) Zwintz, Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 20. — 8) Heubner. Therap. Monatsh. 1909. Bd. 23. — 9) Dmitrowsky, Arch. f. exp. Path. und Pharmak. 1910. Bd. 43. — 10) Müller u. Snader, Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 48. — 11) Determann u. Bröking, Ebenda. 1912. Nr. 21. — 12) Barantschik, Russkij Wratsch. 1912. Nr. 45 (russisch). — 13) Loewy, Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 23. — 14) Dmitrenko, Diese Zeitschrift. Bd. 68. H. 5/6. — 15) Purkija, Klinische Beobachtungen über die Wirkung des Amylnitrites und des Nitroglyzerins auf die Blutzirkulation. Dissertat. St. Petersburg. 1910 (russisch). — 16) Müller u. Fellner, Therap. Monatsh. 1910. Nr. 6. — 17) Staehelin, Ebenda. 1910. Nr. 9, 10. — 18) Schattenstein, Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 15. — 19) Pongs, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie. Bd. 10. H. 3. — 20) Leva, Therap. Monatsh. 1912. Nr. 4. — 21) Leprince, Compt. rend. de séans. de l'Academie des sciences. Nov. 1907. — 22) Gaultier et Chevalier, Compt. rend. hebdom. de l'Académie des sciences. Nov. 1907. — 23) Bröking, Zeitschr. f. exp Pathol. u. Ther. 1907. Bd. 4. H. 1. — 24) Külbs, Deutsch. Arch. für klin. Med. Bd. 84.

XIII.

Aus dem chemischen Laboratorium der medizinischen Klinik in Zürich (Direktor: Prof. Dr. H. Eichhorst).

Ueber das gleichmässige Ausscheiden der Harnsäure und des Indikans.

Von

Dr. **W. v. Moraczewski.**

In einer früheren Arbeit[1]) habe ich zu zeigen versucht, dass die Oxalsäureausscheidung der Azeton-, Ammoniak- und Indikanausscheidung parallel gehe. Es sollte dieses als Beitrag zur Frage der Indikanabstammung dienen. Da es sehr schwer fällt, durch vergleichende Kotindol- und Harnindikanbestimmung zu entscheiden, ob das Indikan einzig und allein von dem Fäzesindol abhänge, — so glaubte ich, auf diese Weise den Beweis führen zu können, indem ich das Indikan in Parallele setze mit Körpern, welche mit der Darmfäulnis wenig zu tun haben. — Wenn ich nämlich auch zugebe, dass das Indol des Dickdarmes die einzige Quelle des Indikans abgibt, so kann man sich doch von dem Gedanken nicht freimachen, dass dieses so gebildete Kotindol einer Zerstörung im Organismus anheimfalle, und dass die Zerstörung um so ausgiebiger sei, je energischer der Organismus „verbrennt", um ein landläufiges Wort zu gebrauchen.

Ob diese „Verbrennung", wie Gilbert es will, in der Leber geschieht, ob im Blute, oder überhaupt in den Geweben, mag dahingestellt sein. Jedenfalls ist der Einfluss mancher Faktoren, z. B. der Fette und der Nukleine, welche beide keine Indolbildner sind, auf die Indikanvermehrung unbestritten.

Diese Indikanvermehrung wird nun von einer Harnsäurevermehrung, einer Azetonvermehrung, Oxalsäurevermehrung[2]) usw. begleitet und scheint damit nur ein Zeichen einer allgemeinen Stoffwechselstörung zu sein. (An einer anderen Stelle wird gezeigt, dass der Fettzusatz nicht durch Aenderung der Darmbewegung zu einer Indolvermehrung führt.) Die Fette und Nukleine scheinen somit die Oxydasen des Körpers in Anspruch zu nehmen und veranlassen dadurch, dass bei gegebener Indol-

1) Diese Zeitschr. 1904. Bd. 54. S. 475.
2) Cipolina hat u. a. Oxalsäure bei Fettnahrung vermehrt gefunden.



menge bei Fettnahrung weniger verbrannt wird, als bei normaler Kost. Um das Gesagte experimentell zu prüfen, bestimmte ich bei Kranken, welche Blut-, Leber- oder Nierenveränderungen zeigten, Indikan und Harnsäure nebeneinander. Weiterhin prüfte ich die Veränderung, welche bei Diätwechsel, oder Zusatz von Fett zur Nahrung an der Ausscheidung der beiden Körper zu verzeichnen sind. Es wurde gleichzeitig auch die Toleranz für Indol geprüft, das heisst, es wurde 0,02 Indol per os gegeben und dabei die Steigerung der Indikanmenge, oder der Mangel solcher Steigerung notiert. Endlich haben wir bei einer Glykosurie gleichzeitig Harnsäure- und Indikanausscheidung an verschiedenen Tageszeiten studiert.

Die Methoden waren die üblichen: Stickstoff nach Kjeldahl, die Harnsäure nach Ludwig-Salkowski, wobei die ausgeschiedene Harnsäure als Stickstoff nach Kjeldahl bestimmt wurde. Indikan nach Obermeyer mit der Modifikation von Ellinger, d. h. es wurde das isolierte Indigo in Schwefelsäure gelöst und mit $^{1}/_{100}$ n-Permanganatlösung titriert.

Es wurde im Laufe jeder Untersuchung das Indol des Fäzes öfters bestimmt, um eine Stütze der Meinung zu gewinnen, dass der Indolgehalt dem Indikan nicht ohne weiteres vergleichbar sei.

1. R. Anaemia et leucaemia. Eine bedeutende Indikan- und Harnsäurevermehrung. Man sieht aus der Tabelle, dass die Indikanmenge genau dieselben Schwankungen zeigt, wie die Harnsäuremenge. Das Indol in einer Menge von 0,02 gegeben, veranlasste an beiden Versuchen eine deutliche Indikansteigerung. 150 g Gehirn ruft eine Vermehrung der Harnsäure und der Indikanausscheidung hervor. Es wurde dem Kranken 1 g Urotropin gegeben und dabei ein Sinken der Harnsäure bewirkt. Interessant ist, dass während der Urotropinbehandlung die gleiche Gehirnmenge eine geringere Steigerung der Harnsäure bewirkte. Der Verminderung des Harnindikans darf nicht zu viel Wert beigemessen werden, da das Urotropin die Oxydation des Indikans zu Indigo stört und die Reaktion farbenschwächer ausfällt. Die letzten 8 Tage der Beobachtung sind nach einem längeren Zeitabschnitt gemacht. Das Verhältnis der säure und des Indikans zu Stickstoff ist fast normal geworden.

2. Lebervergrösserung bei einer Alkoholica. Auch hier bewirkt 0,02 Indol eine, wenn auch geringere, Steigerung des Indikans. Auch nukleinhaltige Nahrung wird besser toleriert, dagegen zeigt Butter Vermehrung der Harnsäure- und Indikanwerte. Es wurde hier auch während längerer Zeit Menthol zu 1 g täglich gereicht, um den Einfluss auf die Darmfäulnis zu sehen. Der Einfluss war vollkommen ausgeblieben.

3. Tuberkulosis. Eine Steigerung der Indikan- und Harnsäurewerte, das zugesetzte Indol bewirkt eine Vermehrung des Harnindikans. Ebenso der Zusatz von 150g Gehirn zur Nahrung, Urotropin bewirkt hier keine Steigerung der Toleranz. Man dürfte vermuten, dass hier die Vermehrung des Indikans in der allgemeinen Schwäche und Blutarmut liege, während im vorigen Falle es andere Faktoren bedingten, auf welche das Urotropin wirken mag.

4. Schwere Leukämie mit Milzschwellung. Eine deutliche Indikan- und Harnsäurevermehrung. Man ersieht, wie die Vegetabilien beide Werte herabsetzen, die nukleinreichen Stoffe beide erhöhen. Die Harnsäure ist hier gegenüber dem Indikan unverhältnismässig gesteigert, was wohl auf den Zerfall der Leukozyten zurückzuführen ist.



	Harn-menge	Gesamt-N. pro die g	Harn-säure-N. pro die g	Indigo pro die g	
1. R. Anämie	2000	18,48	0,462	0,1200	
	1050	13,21	0,217	0,084	
0,02 Indol	1250	14,26	0,463	0,121	
	930	12,31	0,391	0,081	
150 g Gehirn	1100	17,94	0,410	0,099	Kotmenge 260 g.
	1100	13,89	0,308	0,096	Indol 0,0012 g pro die.
	1300	13,81	0,291	0,082	
	1500	13,85	0,252	0,120	
	1200	12,39	0,226	0,076	
Urotropin 1 g	1800	14,62	0.277	0,072	Während der Zeit von
do.	1700	10,87	0,302	0,051	6 Tagen wurde täglich
do.	2000	14,42	0,358	0,064	1 g Urotropin gegeben.
150 g Gehirn	1600	13,33	0,369	0,064	
do.	1900	15,42	0,399	0,061	
Urotropin	1700	13,38	0,301	0,068	
	1900	13,69	0,372	0,053	
	1750	11,76	0,241	0,048	
0,02 g Indol	1600	13,89	0,291	0,102	
	1950	13,51	0,276	0,078	
	1700	19,75	0,252	0,078	Nach 3 Wochen — Besserung.
	1700	15,94	0,166	0,068	
	3000	18,90	0,294	0,096	
	2000	16,54	0,168	0,088	
	2750	22,17	0,365	0,123	
	2400	21,51	0,268	0,134	
	1950	18,29	0,245	0,195	
	2500	21,01	0,420	0,100	
2. Cirrhos. hep.	1800	8,98	0,183	0.144	
	2600	11,57	0,145	0,124	
	1200	11,09	0,158	0.036	
0,02 g Indol	2000	14,14	0,172	0,088	
	2600	18,38	—	0.093	
150 g Gehirn	3100	14,75	0.174	0,099	
do.	1750	13,23	0,147	0,091	
	1700	9,52	0,142	0,071	
	2750	13,47	0,087	0,055	
50 g Gelatine	3750	14,43	0,157	0,090	
do.	2900	14,41	0,183	0,087	
1 g Menthol	3550	14,59	0,153	0,078	
	2250	12,28	0,126	0,071	
	2000	11,20	0,140	0,080	
0,02 g Indol	3000	14,49	0,168	0,108	
50 g Butter	3300	16,93	0,185	0,112	
do.	2600	13,65	0,172	0,104	
	2700	14,09	0,194	0,086	
3. W. Tbc.	750	7,35	0,294	0,057	
	1050	9,69	0,177	0,078	
	1000	10,78	0,196	0,080	
	400	5,37	0,101	0,044	Kotmenge 100 g.
150 g Gehirn	750	8,78	0,221	0,072	Indol 0,00069 pro die.
do.	1100	10,32	0,238	0,094	
	1050	10,71	0,235	0,084	
	1000	9,80	0,210	0,076	
	1200	12,09	0,218	0,096	
	700	8,03	0,186	0,049	
	750	7,98	0,196	0,072	
	850	8,58	0,195	0,064	

	Harnmenge	Gesamt-N. pro die g	Harnsäure-N. pro die g	Indigo pro die g	
Urotropin 1 g	800	7,84	0,175	0,051	
do. 0,2 g Ind.	850	6,31	0,184	0,076	
	650	7,35	0,236	0,052	
1 g Urotropin	600	6,72	0,147	0,072	Während 3 Tagen wurde
do.	600	7,84	0,168	0,048	1 g Urotropin gegeben.
do.	650	8,23	0,200	0,078	
2 g Urotropin	800	9,74	0,191	0,064	Während 3 folgenden Tagen
	800	9,57	0,185	0,073	2 g Urotropin gegeben.
	850	9,579	0,192	0,059	
	700	8,23	0,196	0,050	
4. G. Leukämie	1000	19,32	0,210	0,048	
	950	15,69	0,385	0,049	
	1050	14,32	0,404	0,067	
	900	14,679	0,365	0,043	
	900	15,12	0,415	0,057	
	1000	15,12	0,462	0,072	
	1000	14,42	0,562	0,040	
	600	7,54	0,319	0,041	
	1400	19,21	0,764	0,073	
	900	12,05	0,554	0,043	
	560	3,92	0,149	0,022	Vegetabilische Kost.
	700	5,97	0,245	0,056	do.
	760	6,38	0,266	0,052	do.
	920	6,78	0,283	0,058	Vegetabil. Kost mit Butter.
	1000	7,14	0,350	0,070	do.
	1050	8,085	0,426	0,054	do.
	1550	13,67	0,911	0,074	Nukleinreiche Nahrung.
	900	9,45	0,561	0,051	150 g Thymus.
	1700	17,64	1,147	0,102	
5. G. Leukämie	1100	10,31	0,415	0,0748	
	750	8,83	0,472	0,090	Kotmenge 150 g.
	950	10,03	0,345	0,057	Indol 0,0012 g pro die.
	950	10,64	0,379	0,072	
	800	9,94	0,280	0,038	
	1200	13,10	0,512	0,076	
	800	9,60	0,394	0,057	
	850	10,82	0,345	0,065	
	1200	15,28	0,470	0,0912	
	800	10,13	0,347	0,067	
	870	10,06	0,403	0,045	
	950	11,57	0,485	0,068	
	1200	12,83	0,579	0,084	
6. U. Carc. hep.	1250	8,162	0,148	0,080	
	1800	12,45	0,227	0,101	
	2000	11,48	0,214	0,081	
	1900	10,77	0,172	0,083	
150 g Gehirn	1900	10,74	0,213	0.114	
	1600	8,89	0,224	0,051	
0,02 Indol	800	5,94	0,121	0,035	
	1600	8,40	0,202	0,034	

5. Leukämie. Dieser Fall ist dem früheren analog; auch hier bewirkt jede Aenderung der Diät analoge Schwankungen in den uns interessierenden Substanzen.

6. Carcinoma hepatis et pancreatis durch Sektion bestätigt. Eine deutliche Steigerung von Indikan und Harnsäure, welche durch Gehirnfütterung vergrössert



erscheint. Der Indol hat wohl analog den Nukleinsubstanzen eine Steigerung bewirkt, wenigstens prozentisch haben wir sie konstatieren können, aber die Harnmenge war an diesem Tage auffallend gering und wir sind zu keinem sicheren Schlusse gelangt.

7. Eine arthritische Albuminurie. Butter veranlasste keine deutliche Harnsäurevermehrung, dagegen war Indikan etwas gesteigert. Indol 0,02 per os bewirkt eine Vergrösserung der Indikanausscheidung. 150 g Gehirn üben sowohl auf Indikan wie auf die Harnsäure die typische Wirkung aus. In der zweiten Periode während sieben Tagen wurde Atophan gereicht, wobei sowohl Indikan, wie die Harnsäure eine Verminderung erfahren.

8. Nephritis mit viel Eiweiss. Anämie. Hier bewirkt sowohl Indol jedesmal eine deutliche Indikanvermehrung wie auch Fett und Nukleine. Butter gibt besonders in grösseren Mengen gereicht deutliche Vermehrung der Harnsäure und des Indikans. Ebenso verhalten sich 150 g Gehirn, welche wir an zwei Tagen gegeben haben. Sie zeigen sogar eine Nachwirkung. Pankreon in Form von Tabletten und besonders nukleinsaures Natron bewirken eine Vermehrung von Harnsäure und Indikan, welche sich noch am folgenden Tage deutlich zeigt. Das gleichzeitig bestimmte Indol im Kote zeigte nichts Abnormes, eher war es in geringer Menge vorhanden.

	Harnmenge	Gesamt-N pro die g	Harnsäure-N pro die g	Indigo pro die g	
7. U. Nephritis	900	13,95	0,189	—	
(wenig Eiweiss)	900	12,60	0,151	—	
Indol 0,030 g	1300	17,47	—	—	Kotmenge 154 g.
50 g Butter	1150	14,16	0,128	0,092	Indol 0,001 g pro die.
do.	1150	14,16	0,145	0,103	
do.	1250	13,13	0,157	0,094	
	1100	11,55	0,193	0,071	
0,02 g Indol	1350	16,07	0,217	0,108	
	700	8,92	0,122	0,048	
150 g Gehirn	1000	14,21	0,189	0,080	Kotmenge 200 g.
do.	1150	14,80	0,185	0,077	Indol 0,0021 g pro die.
Atophan	850	7,85	0,095	0,034	
"	850	7,00	0,095	0,024	Gelenkschmerzen. Infolgedessen wurde erst Atophan, dann salizylsaures Na gereicht.
	900	6,67	0,075	0,023	
	1500	7,98	0,105	0,066	
	1000	6,86	0,077	0,046	
Salizyls. Na	1100	5,96	0,085	0,053	
	1000	7,71	0,098	0,096	
8. Z. Nephritis	1300	7,05	0,0728	0,0416	
(viel Eiweiss)	1500	7,77	0,126	0,048	
0,02 g Indol	1850	10,34	0,129	0,088	
50 g Butter	1300	8,97	0,145	0,026	Kotmenge 66 g.
100 g Butter	1000	6,72	0,1400	0,056	Indol 0,0002 g pro die.
	1100	11,08	0,132	0,039	
	1300	8,37	—	0,026	
0,02 g Indol	1800	11,09	0,167	0,050	
	2000	9,24	0,168	0,040	
	1800	9,32	0,108	0,057	
150 g Gehirn	1700	10,95	0,119	0,051	
do.	2000	12,88	0,168	0,072	
	1700	11,31	0,119	0,088	
	1600	11,87	0,102	0,045	Kotmenge 100 g.
5 Tabl. Pankr.	1550	11,39	0,086	0,056	Indol 0,0003 g pro die.
do.	1850	11,14	0,142	0,051	
	1200	7,22	0,084	0,038	



	Harn-menge	Gesamt-N pro die g	Harn-säure-N pro die g	Indigo pro die g	
	1400	8,42	0,117	0,050	
5gNukleins.Na	1500	8,61	0,169	0,042	
do.	1900	9,85	0,229	0,053	
	1900	10,64	0,199	0,068	
	1400	7,93	0,117	0,038	
9. M. Leukämie	500	5,19	0,075	0,024	
(Haemorhagia	600	6,16	0,134	0,043	Kotmenge 1000 g. Diarrhoe.
intestinalis)	600	4,248	0,126	0,042	Indol 0,006 g pro die.
	1100	8,04	0,184	0,071	
	1200	6,61	0,134	0,048	
0,02 g Indol	1100	7,54	0,175	0,079	Kotmenge 185 g.
	·1900	16,49	0,302	0,106	Indol 0,0033 g pro die.
150 g Gehirn	1300	9,64	0,218	0,083	Viel Opium.
do.	1200	8,73	0,202	0,067	do.
	1100	8,03	0,185	0,061	Kotmenge 230 g.
	700	5,39	0,127	0,050	Indol 0,009 g pro die.
	960	8,19	0,148	0,080	Kotmenge 280 g.
	750	5,25	0,136	0,060	Indol 0,012 g pro die.
0,02 g Indol	1100	7,55	0,246	0,075	
	1150	7,73	0,273	0,051	
10.S.Carc.hep.	600	8,37	0,1176	0,034	
	800	10,38	0,157	0,057	Kotmenge 45 g.
	600	8,77	0,113	0,052	Indol 0,001 g pro die.
	550	8,25	0,123	0,040	
0,02 g Indol	600	8,64	0,131	0,048	
do.	960	15,74	0,164	0,082	
	600	10,29	0,117	0,022	Kotmenge 460 g.
10 Tabl. Pankr.	700	12,04	0,138	0,039	Indol 0,021 g pro die.
	550	9,84	0,139	0,015	
	620	11,18	0,138	0,030	Kotmenge 160 g.
Gehirn 150 g	650	11,44	0,145	0,026	Indol 0,0018 g pro die.
do.	620	10,85	0,134	0,035	
	500	8,61	0,126	0,024	Kotmenge 220 g.
	700	11,55	0,137	0,042	Indol 0,0005 g pro die.
	1200	8,82	0,159	0,024	
0,02 g Indol	600	9,94	0,151	0,032	
	500	7,91	0,110	0,022	
11. K., 17 J.	2050	12,87	0,057	0,024	
Nephr. chron.	1900	9,44	0,026	0,042	
	1900	13,30	0,072	0,063	Kotmenge 60 g.
	2200	9,08	0,062	0,075	Indol 0,0015 g pro die.
0,02 Indol	1800	8,83	0,032	0,042	
	2000	11.76	0,028	0,041	
	1800	13,23	0,052	0.032	Kotmenge 15 g.
5 Tabl. Pankr.	1800	12,49	0,076	0,029	Indol 0,0003 g pro die.
	1400	7,34	0,049	0,034	
5 Tabl. Pankr.	1900	11,43	0,079	0,033	Kotmenge 300 g.
do.	1500	7,35	0,063	0,051	Indol 0,0006 g pro die.
	1000	3,92	0,028	0,024	
	800	4,82	0,023	0,021	
	600	3,80	0,025	0,017	

9. Schwere Leukämie mit Darmblutungen und Durchfall, welcher mit Opium unterbrochen wurde. Das Kotindol vielfach bestimmt gibt mittelgrosse Zahlen. Indikan deutlich vermehrt, zeigt auf Zusatz von 0,02 Indol jedesmal Steigerung. Auch Gehirn gibt Vermehrung sowohl der Harnsäure wie des Indikans.

10. Carcinoma hepatis. Indolmenge im Kote ziemlich hoch, Indikan mässig vermehrt. Indol per os gegeben, gibt eine sehr geringe Steigerung des Indikans. Gehirn und Pankreon zeigen ebenfalls einen geringen Einfluss auf die Harnsäure- und Indikanmenge.

11. Leichte Nephritis, Milchdiät. Der Fall ist fast normal zu nennen; sehr wenig Indikan und dementsprechend sehr wenig Harnsäure. Pankreon rief eine geringe Steigerung der Harnsäure, keine Indikanerhöhung. Auch Indol in 0,02 g gereicht, bewirkt keine Steigerung des Indikans.

12. Schwere Nephritis, viel Eiweiss. Anämie. Dementsprechend viel Indikan und Harnsäure. Indol ruft eine geringe Indikanvermehrung, Pankreon eine Harnsäure und Indikansteigerung hervor. Das Indol des Kots zeigte mittlere Werte.

	Harnmenge	Gesamt-N pro die g	Harnsäure-N pro die g	Indigo pro die g	
12. T.Nephritis	1650	11,89	0,162	0,066	
chron.	2500	18,73	0,175	0,100	
	2250	16,58	0,173	0,108	Kotmenge 120 g.
	1700	11,21	0,143	0,122	Indol 0,0054 g.
0,02 g Indol	2700	19,60	0,213	0,118	
	1600	11,20	0,112	0,076	
	2800	19,99	0,221	0,112	
	1700	14,38	0,131	0,041	
5 Tabl. Pankr.	2250	16,31	0,142	0,099	Kotmenge 145 g.
do.	2000	16,15	0,176	0,075	Indol 0,0045 g.
do.	1909	13,39	0,266	0.106	
	2100	15,58	0,191	0,151	
	2300	16,26	0,177	0,083	
13. C. Anacid.	750	7,51	0,111	0,060	
gastr.	1050	12,18	0,074	0,058	Kot 205 g.
	1300	12,01	0,123	0,063	Indolmenge 0,0085 g pro
0,02 g Indol	1200	11,90	0,101	0,069	die.
	1800	11,75	0,138	0,165	
	1000	6,50	0,082	0,058	
3 Tabl. Pankr.	1000	8,53	0,140	0,061	Kot 140 g.
	650	7,88	0,152	0,048	Indolmenge 0,0030 g pro
	1100	7,81	0,092	0,066	die.
	1250	9,39	0,175	0,150	
	1100	8,29	0,993	0,053	
14. G. Carc.	500	6,93	0,102	0,018	
hepat.	450	6,57	0,189	0,025	Indolmenge im Kote 0,0018 g
	220	3,28	0,099	0,011	Kot 345 g.
	400	5,96	0,176	0,024	
	250	4,22	0,145	0,022	Indolmenge im Kote 0,0014 g
5 Tabl. Pankr.	200	3,12	0,051	0,006	Kot 120 g.
do.	800	13,68	0,272	0,051	
	350	6,54	0,164	—	
	270	4,08	0,124	0,022	Indolmenge im Kote 0,0004 g
	250	3,72	0,119	0,012	Kot 65 g.
	250	2,94	0,152	0,011	
15. Z. Tbc.	750	6,19	0,999	0,122	
Inanitio.	850	6,36	0,092	0,059	
	850	6,54	0,107	0,068	
	750	8,12	0,137	0,058	
16. H. Tbc.	650	9,51	0,223	0,041	
Fieber.	650	9,87	—	0,052	

13. Anaciditas gastrica. Die Harnsäure und das Indikan mässig erhöht. Das Indol besitzt eine geringe Steigerung ebenso wie das Pankreon.

14. Carcinoma hepatis. Schwere Anämie und Kachexie infolge von Inanition. Auch hier ist eine relativ hohe Harnsäure- und dementsprechend Indikanvermehrung. Das Pankreon bewirkt Steigerung sowohl der Harnsäure wie des Indikans.

15 u. 16 betreffen beide Phthisiker in terminaler Inanition. Man sieht die relativ hohen Harnsäuremengen und die vermehrte Indikanausscheidund. Beide Kranke nahmen fast gar keine Nahrung zu sich.

17. Diabetes levis. Es handelte sich in dieser Beobachtung um den Parallelismus der Harnsäure- und Indikanausscheidung in den Tagesportionen zu verfolgen. Wie man sieht, geht die Zuckerausscheidung der Stickstoffausscheidung parallel, die Harnsäure dagegen folgt der Indikanausscheidung. Die höchsten Zahlen der letzteren Körper zeigt regelmässig der Morgenharn, die niedrigsten der Abendharn (6—10 Uhr abends).

	Harn-menge	N	Harn-säure N	Indigo	Zucker	
17. L. Diab. levis.						
4½ a. m. bis 9½ p. m.	460	2,39	0,0364	0,0416	Spur	Harn alle 4 Stunden gesammelt.
9½ „ „ „ 12½ „ „	450	1,03	0.0181	0,0251	0	
12½ p. „ „ 3½ „ „	300	2,87	0,0399	0,0336	0,50	
3½ „ „ „ 6½ „ „	600	2,94	0,0336	0,0228	0,56	
6½ „ „ „ 10½ „ „	500	1,42	0,0105	0,0191	Spur	
10½ p. „ „ 4½ a. „	540	1,84	0,0157	0,0241	Spur	
	2850	12,49	0,153	0,166	1,06	Tagesmenge.
4 Uhr bis 9 Uhr	500	3,23	0,046	0,052	Spur	Harn je 4 Stunden gesammelt.
9 „ „ 12 „	300	1,44	0,021	0,014	0	
12 „ „ 15 „	300	4,00	0,045	0,030	0,41	
15 „ „ 18 „	400	3,28	0,028	0,024	0,13	
18 „ „ 22 „	500	3,85	0,028	0,024	0	
22 „ „ 4 „	300	3,69	0,031	0,028	Spur	
	2300	19,49	0,199	0,172	0,54	Tagesmenge.

Wenn wir die beobachteten Fälle in einer Tabelle ordnen und sie nach den Krankheiten verteilen, so sehen wir deutlich 1. dass mit der abnehmenden Harnsäure auch die Indikanmenge abnimmt, 2. dass man im allgemeinen sagen darf, dass eine schwere Störung des Stoffwechsels in der Ausscheidung dieser beiden Körper gleichen Ausdruck findet. Ueberall da, wo wir gewohnt sind grosse Indikanmengen zu finden bei Leberkrankheiten[1]), Blutkrankheiten, Kachexien, dort finden wir auch vermehrte Harnsäure.

Wenn die Leukämien diese Ordnung nicht strenge zeigen, so ist es wohl dadurch erklärbar, dass die von uns beobachteten Fälle schwerer Leukämie mit einem grossen Zerfall der Leukozyten einhergingen. Hier überwog der Einfluss des Materials, gerade so, wie eine sehr grosse Indolmenge trotz der besten Verbrennung eine Indikanvermehrung veranlassen kann.

1) Neulich haben L. Lichtwitz und Thörner, Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 19, S. 869, eine Vermehrung der Oxalsäure bei Leberkrankheiten nachgewiesen.

Nummer der Krankheitsgeschichte	Durchschnittl. Harnmenge	Durchschnittl. N-Menge	Durchschnittl. Harnsäure-N-Menge	Durchschnittl. Indikanmenge	Reaktion auf 0,02 Indol	Indolmenge im Kote	Diagnose
12. Tr.	2100	15,4	0,175	0,089	+	0,0050	Nephritis.
7a. U.	1100	14,6	0,154	0,085	++	0,0080	do.
8. Z.	1700	9,7	0,137	0,050	++	0,0015	do.
11. K.	1500	9,8	0,049	0,038	0	0,0006	do.
1a. R.	1500	13,9	0,314	0,094	++	0,0012	Leukämie.
5. G.	900	11,0	0,417	0,069	—	—	do.
9. M.	1020	7,6	0,177	0,063	+	0,0120	do.
4. G.	900	12,0	0,461	0,056	—	—	do.
6. U.	1600	9,6	0,190	0,077	+	—	Carcinoma hepatis.
10. S.	700	10,1	0,130	0,038	+	0,0080	do.
14. G.	340	5,4	0,144	0,019	—	0,0016	do.
15. Z.	800	6,8	0,109	0,077	—	—	Tuberculosis.
3. W.	850	8,5	0,200	0,071	+	0,0069	do.
1b. R.	1850	19,2	0,275	0,120	—	—	Leucaemia (sanata).
2. T.	2500	13,7	0,158	0,093	+	—	Tumor hepatis (alcoh.)
13. C.	1090	9,4	0,111	0,077	0	0,0055	Anacidit. gastr.
7b. U.	1000	7,0	0,088	0,049	—	0,0021	Arthritis.

Bei Nierenleiden (12, 7a, 8, 11) ordnet sich die Harnsäureausscheidung der Indikanausscheidung parallel, ebenso bei Carcinoma hepatis (6, 10, 14) und in denjenigen Fällen, welche man als relativ gesunde ansehen darf (1b, 2, 13, 7b).

Es handelt sich dabei nicht nur um eine Abhängigkeit der Stickstoffmenge[1]), denn es genügt, die Relation des Stickstoffs und der Harnsäure ins Auge zu fassen, um sich zu überzeugen, dass meistens ein relativ hoher Prozentsatz der Harnsäure einer Vermehrung des Indikans entspricht. Zudem muss betont werden, dass die Ausscheidung des Stickstoffs an verschiedenen Tageszeiten durchaus nicht mit der Harnsäureausscheidung zusammenfällt, wogegen die Indikanmenge genau parallel geht.

Noch viel deutlicher spricht für die Verwandtschaft der Prozesse, welche einerseits zur Harnsäurevermehrung, anderseits zur Indikanvermehrung führen — der gleichdeutige Einfluss der Fette und der Nukleine. Fett steigert auch bei Gesunden die Harnsäure- und Oxalsäureausscheidung, es bewirkt auch regelmässig eine Indikanvermehrung. Fett gibt aber kein Material ab, welches die Harnsäure vermehren könnte, es muss also den Stoffwechsel in der Richtung ablenken, bei welcher mehr Harnsäure gebildet wird, wenn wir mit Wiechowski daran festhalten wollen, dass im Organismus keine Harnsäure verbrannt wird. — Nuklein-

1) Eine Abhängigkeit von der Stickstoffmenge ist übrigens selbstverständlich, da das Eiweiss das Material für Harnsäure und Indikan abgibt.



stoffe geben nun ihrerseits keine Tryptophangruppe, somit kann hier die Indolvermehrung nur auf mangelhafter Verbrennung des schon entstandenen Indols beruhen.

Vielleicht wird durch Fett ebenso wie durch Nuklein die Leber weniger glykogenfähig (Georg Rosenfeld) und deshalb entsteht gleichzeitig auch die Vermehrung des Azetons, der Oxalsäure, der Amidosäuren (Henrique) und des Ammoniaks.

Eine Stütze gewinnt diese Ansicht durch die Beobachtung, welche wir hier bei Indoldarreichung gemacht haben. Ueberall da, wo das Indol und die Harnsäure vermehrt waren, da war auch die Toleranz für Indol geringer. Ueberall dort, wo wenig Indikan auftrat und wenig Harnsäure, war das gegebene Indol spurlos verbrannt. (Fall 11—13).

Ich will noch bemerken, dass die Indolmenge des Kotes für die Indikanvermehrung nicht massgebend ist, wie man leicht aus der Generaltabelle ersehen kann.

Die Arbeit wurde während zweier Wintersemester im Chemischen Laboratorium der Medizinischen Klinik ausgeführt und ich will nicht versäumen, dem Direktor der Medizinischen Klinik, Prof. Dr. H. Eichhorst, für seine Liebenswürdigkeit, mit welcher er mir das Material und das Chemische Laboratorium zur Verfügung stellte, aufs wärmste zu danken. Ich danke ebenfalls dem chemischen Assistenten Dr. E. Herzfeld für seine vielfach in Anspruch genommene Hilfe.



XIV.

Aus dem medizinisch-chemischen Institut der Universität (Vorstand: Prof. Dr. St. Bondzyński) und der Abteilung für Nervenkrankheiten des Landesspitals (Vorstand: Privatdoz. Dr. K. Orzechowski) in Lwów (Lemberg).

Zur Kenntnis des Stoffwechsels in der Epilepsie.

Von

Dr. **St. Kozlowski,**

Direktor der Heilanstalt in Ojców (Polen).

Die Entdeckung der Oxyproteinsäure im normalen Harne von Prof. Bondzynski[1]) und Mitarbeitern sowie die Arbeiten seiner Schüler, aus denen hervorgeht, dass die genannten Säuren stets in vergrösserter Menge im Harne von Menschen bei starken Störungen des Stoffwechsels auftreten, bewogen mich zur Untersuchung des Verhaltens der Oxyproteinsäuren im Harne von Epileptikern. In Vermutung, dass der Organismus der schädlichen Stoffe, welche vor dem Anfall sich anhäufen und denselben hervorrufen, während des Anfalls sich entledigt und dass deshalb Unterschiede in der Zusammensetzung des Harns vor und nach dem Anfall zu erwarten wären, sammelte ich bei Epileptikern zur Untersuchung den Harn, welcher vor dem Anfall abgegeben wurde, getrennt von jenem, welchen die Patienten nach einem Anfall abschieden und zwar unter Berücksichtigung von verschiedenen Arten der Diät.

Die Forschungen von W. Gawinski[2]) ergaben, dass die Menge des sogenannten neutralen Schwefels vollkommen mit dem Schwefel der Oxyproteinsäuren übereinstimmt.

Deshalb bestimmte ich zwecks Orientierung über die Mengen von Proteinsäuren zuerst den neutralen Schwefel der Harne (Tab. 1).

Bereits die Zusammenstellung der Zahlen, welche ich bei der Analyse der Harne von Epileptikern erhielt, welche das Verhältnis des neutralen Schwefels zu dem Gesamtschwefel in Prozenten ausdrücken, ist äusserst charakteristisch. Man ersieht daraus zunächst, dass die Aus-

1) St. Bondzyński und R. Gottlieb, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1897. Bd. 33. S. 557. — St. Bondzyński u. K. Panek, Bozpr. akad. umiej. Serie III (A). 1902. Bd. 2. S. 424 und Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 1902. Bd. 35. S. 2959. — St. Bondzyński, St. Dombrowski und K. Panek, Bozpr. akad. umiej. Serie III (B). 1905. Bd. 5. S. 429 und Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 46. S. 83.

2) Bozprawy akademii umiej. Serie III (B). Bd. 8. S. 405 u. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1908/09. Bd. 58. S. 454.



Tabelle 1.

Name des Kranken	Diät	Vor oder nach dem Anfall	Neutraler Schwefel in pCt. des gesamten Schwefels	
Bi.	gewöhnlich gemischt	nach dem Anfall	9,8	Epilepsia genuina.
Sk.	do.	vor dem Anfall	21,6	do.
Ha.	do.	do.	8,85	Hysterie.
Kr.	do.	nach dem Anfall	12,40	Epil. symptomat.
Ba.	Pflanzenkost	vor dem Anfall	9,20	Epilepsia genuina.
Ku.	gewöhnlich gemischt	do.	5,50	do.
Wy.	do.	do.	45,11	do.
Kr.	do.	do.	44,0	do.
Wy.	do.	nach dem Anfall	6,55	do.
Kr.	Milchdiät	do.	4,50	do.
Ja.		ohne Anfall	15,0	Epil. symptomat.
Ja.		während des Anfalls	41,60	do.
Sm.		Anfall nach Jacksoni	27,40	Epil. Jacksoni.
Ma.		ohne Anfall	1,42	Hysterie.
Ma.		Anfallperiode	12,90	do.
Ku.		ohne Anfall	12,50	Epilepsia genuina.
Ku.		Anfallperiode	16,80	do.
Do.		Anfälle	19,60	do.

scheidung des neutralen Schwefels in sehr weiten Grenzen schwankt, dass ferner in den Perioden vor den Anfällen die Mengen des neutralen Schwefels oft mehrmals so gross sind, als nach den Anfällen, oder in der Zeit, wo keine Anfälle vorkamen, und dass endlich in einigen Fällen der Hysterie bedeutend kleinere Zahlen für das Verhältnis des neutralen Schwefels zu dem Gesamtschwefel als bei der Epilepsie erhalten wurden. Von 15 darauf untersuchten Kranken schieden jedoch nur 5 den neutralen Schwefel in einer über die Norm vergrösserten Menge aus und darunter überstieg nur bei 3 Patienten die Menge des neutralen Schwefels ausgedrückt in Prozenten des Gesamtschwefels die Zahl 40 pCt. Aus den Forschungen von Kaufmann[1]) über den Stoffwechsel in Fällen von Epilepsie kann man zu dem Schlusse gelangen, dass die oben erwähnte Erscheinung bedeutend häufiger vorkommt; er beschreibt nämlich nur 4 Fälle von Epilepsie und findet in allen das Verhältnis des neutralen Schwefels zum Gesamtschwefel höher als 40 pCt. Aus den oben vorgebrachten Zahlen ersieht man jedoch, dass ein so hoher Gehalt an neutralem Schwefel keinenfalls zu den sehr häufigen Erscheinungen bei Epileptikern gehört. Nichts destoweniger waren jene von uns beobachteten Fälle, welche eine so starke Ausscheidung von neutralem Schwefel aufwiesen, interessant genug, um bezüglich ihres Stoffwechsels genauer untersucht zu werden. Leider konnte von den genannten Patienten, denen ich während eines längeren Aufenthaltes in der Abteilung für Nervenkranken des Privatdozenten Dr. Orzechowski begegnete, nur

1) l. c.

ein einziger und zwar der Patient Namens Wysp. für eine für die Untersuchung erforderliche Zeit im Spital zurückgehalten werden. An diesem Patienten beschloss ich nun den Stoffwechsel bei Fleischkost, bei einer gemischten Nahrung und bei Milchkost zu untersuchen. Der Harn wurde in 6stündigen Zeitperioden gesammelt. In der Zeit von 6 Stunden, welche dem Anfall nachfolgten, gesammelte Harne galten als nach einem Anfall abgesonderte; alle anderen Harnproben wurden als vor den Anfällen abgegebene betrachtet.

Im Harne bestimmte ich:

1. Die Gesamtazidität durch Titration des Harns, sofort nach seiner Abgabe mit $^{n}/_{10}$ Natronlauge unter Zusatz von Kaliumoxalat und mit Phenolphthalein als Indikator.

2. Die Azidität des Aetherauszuges, welcher nach einer von mir[1]) vor einigen Jahren eingeführten Methode aus frischem Harne, nach Ansäuern desselben mit Phosphorsäure bis zum Erscheinen einer deutlichen Blaufärbung auf mit Kongorot gefärbten Papierstreifen durch Extraktion mit Aether im Schwartzschen Apparate (während 30 Tage) gewonnen wurde.

3. Den Ammoniakgehalt nach der Methode von Schlösing.

4. Den Gesamtstickstoff nach Kjeldahl.

5. Den Stickstoff und den Schwefel der Oxyproteinsäuren nach der Methode von Gawinski[2]).

6. Den Gesamtschwefel des Harns.

7. Den oxydierten Schwefel.

8. Den Phosphorsäuregehalt durch Filtration.

9. Den Kalziumgehalt — gravimetrisch.

10. Den Stickstoff der Aminosäuren nach Sörensen.

Mit Ausnahme von den sub 1, 2 und 3 genannten, zu welchen ein ganz frischer Harn verwendet wurde, wurden die anderen Bestimmungen, falls anders nicht möglich war, am unter Toluol aufbewahrten Harne ausgeführt.

Nun wollen wir die Resultate, welche in der Tabelle 2 zusammengestellt sind, betrachten.

Die Gesamtazidität des Harnes schwankte im allgemeinen in den normalen Grenzen und nur an einem Tage und zwar vor einem Anfall wurde dieselbe stark über die Norm vergrössert gefunden. Die Azidität der in Aether löslichen Säuren wurde nicht grösser, als im Harne von gesunden Menschen gefunden. Ferner sehen wir, dass die Menge des oxydierten Schwefels jedoch nur bei gewöhnlicher gemischter Kost vor dem Anfall bedeutend geringer ist als nach dem Anfall, die Menge des

1) St. Kozlowski, Bulletin de l'Acad. d. sc. d. Cracovie. 1909 (Janvier).

2) Bozprawy akad. umiej. III (B). Bd. 8. S. 405 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 1908/09. Bd. 58. S. 454.



Tabelle 2.

Name	Diät	Zeitperiode	Azidität in ccm $^1/_{10}$ N NaOH (auf 100 ccm Harn)	Azidität d. ätherlöslichen Säuren in ccm $^1/_{10}$ N NaOH (auf 100 ccm Harn)	Oxydierter Schwefel in pCt. des Gesamtschw.	Neutraler Schwefel in pCt. des Gesamtschw.	Schwefel v. Proteinsäuren in pCt. des Gesamtschw.	Gesamtstickstoff in 100 ccm Harn	Stickstoff des Ammoniaks in pCt. des Gesamt-N	Stickstoff der Proteinsäuren in pCt. des Gesamt-N	Aminosäurenstickstoff in pCt. des Gesamt-N
rn eines ɔrmalen enschen	gewöhnl. gemischt	—	13,9—36,4	18,4—26,4	90—86	Milchd. 10 gem. D. 14 Fleischd. 17	10 14 17	—	4,4—5	5,6—3	1,7—2
Wy.	„	vor d. Anf.	21,6	8,96	54,89	45,10	45,11	0,8428	10,72	27,392	1,3
„	„	nach „ „	27,6	28,89	93,08	6,54	6,92	0,9397	3,17	8,63	1,1
„	Fleischd.	vor „ „	—	14,0	88,49	12,0	11,51	0,9451	8,86	12,29	—
„	„	nach „ „	22,4	11,8	84,94	15,08	15,06	0,7885	3,37	14,3	—
„	Milchd.	vor „ „	50,8	25,0	91,74	8,26	—	—	—	—	—
„	„	nach „ „	34,4	24,0	68,28	31,7	—	—	—	—	—
„	„	vor „ „	—	—	—	—	—	1,1301	13,4	23,78	—
„	„	nach „ „	—	—	—	—	—	0,5040	9,5	18,69	—

neutralen Schwefels im Gegenteil vor dem Anfall bedeutend grösser und zwar etwa 7mal so gross, als nach dem Anfall. Bei Fleischkost war das Prozentverhältnis des neutralen Schwefels zum Gesamtschwefel vor dem Anfall gleich gross wie nach dem Anfall. Bei ausschliesslicher Ernährung mit Milch änderten sich die Verhältnisse grundsätzlich, indem nach dem Anfall bedeutend mehr neutralen Schwefels ausgeschieden wurde, als vor dem Anfall.

An dieser Stelle muss noch einmal betont werden, dass die für den neutralen Schwefel erhaltenen Zahlen auch in diesen Untersuchungen vollkommen mit der Menge des Schwefels der Oxyproteinsäuren übereinstimmen.

Ebenso wie der neutrale Schwefel, war auch der Stickstoff von Proteinsäuren im Harn des genannten Patienten in allen Fällen, in denen darauf untersucht wurde, bedeutend, zuweilen sogar sehr stark über die Norm vergrössert gefunden und die Ausscheidung desselben änderte sich parallel zur Ausscheidung des neutralen Schwefels.

Gegen die Säuerung mit Oxyproteinsäuren scheint der Organismus ebenso wie gegen eine Säuerung mit Mineralsäuren oder mit Oxybuttersäure durch die Bildung von Ammoniak sich zu wehren. In der Zeit vor den Anfällen wurde der Ammoniakgehalt regelmässig stark vergrössert gefunden, während nach den Anfällen die Menge des Ammoniaks stets, zuweilen sogar unter die Norm zurücksank.

In der Ausscheidung von Phosphorsäure und von Kalzium fand ich keine bemerkenswerte Abweichungen von normalen Verhältnissen vor.

Die Ausscheidung von Oxyproteinsäuren in so enormen Mengen, wie die in manchen Fällen von Epilepsie gefundenen, so wie die diese Erscheinung begleitende starke Steigerung der Ammoniakbildung im Organismus lässt daran denken, dass die Oxyproteinsäuren bei starker Anhäufung

im Organismus, teils direkt, teils infolge einer Entziehung von Mineralbasen und besonders von Kaliumoxyd den Geweben, — denn eine vermehrte Ausfuhr von fixen Basen in der Form von Proteinsäuren-Salzen musste unzweifelhaft der Bildung von Ammoniumsalzen derselben vorangegangen sein, — zur Entstehung von epileptischen Anfällen beitragen können; oder, dass die Ammoniumsalze von Oxyproteinsäuren als solche etwa ähnlich, wie karbaminsaures Ammonium (Nencki und Pawlow) wirken und epileptische Anfälle auslösen können. Leider konnte diese letztere Vermutung aus Mangel an Ammoniumsalzen der Oxyproteinsäuren nicht geprüft werden (dass Natriumsalzen der Oxyproteinsäuren keine giftige Wirkung eigen ist, davon habe ich durch im pharmakologischen Institute des Herrn Prof. Dr. Popielski unter seiner gütigen Hilfe angestellte Versuche mich überzeugt).

Für eine den Eintritt von epileptischen Anfällen befördernde Wirkung von Oxyproteinsäuren spricht der Umstand, dass die epileptischen Anfälle nach Ausschaltung von Fleisch aus der Kost und Ersatz desselben durch Milch sowie bei vegetarischer Diät seltener werden; denn diese Aenderung der Diät verringert eben die Bildung von Oxyproteinsäuren und zwar nicht allein bei Epileptikern, wie dies aus der Tabelle 2 ersichtlich ist, sondern, wie dies aus den Untersuchungen von Gawinski[1]) bekannt ist, auch bei gesunden Menschen.

Im Einklang mit der Annahme von der Beteiligung der Oxyproteinsäuren an dem Zustandekommen von epileptischen Anfällen befindet sich die Beobachtung von Krainski, dass Lithiumkarbonat sowie Borax die Häufigkeit der epileptischen Anfälle bei Kranken verringern; mit diesen Salzen werden nämlich fixe Basen eingeführt, welche zur Bindung von Oxyproteinsäuren verwertet werden können.

Es wäre nun die Frage zu erörtern, ob die Periodizität der epileptischen Anfälle mit der Annahme einer chemischen Intoxikation als Ursache derselben in Einklang sich bringen lässt. Mir scheint, dass das periodische Eintreten solcher Anfälle vom Standpunkt einer Autointoxikation leicht zu verstehen ist, wenn wir in Betracht ziehen, dass im Organismus eines Epileptikers die toxischen Agentien zur Entfaltung ihrer Wirkung in einer gesteigerten Reizbarkeit der Nervenzentren einen bereits vorbereiteten Boden finden. An dem Zustande der letzteren können bekanntlich verschiedene Momente sich beteiligen. Sie könnte z. B. vererbt werden oder entstanden sein bald in der Folge von in der Kindheit überstandenen Infektionskranheiten, bald infolge von bei der Geburt oder in einer späteren Zeit erlittenen Traumen; bald infolge von im Mannesalter entstandenen Veränderungen syphilitischer Natur, oder im Greisenalter gebildeten senilen Ursprungs, oder schliesslich infolge von chronischen Intoxikationen mit Alkohol oder mit Kohlenoxyd. Dank

1) l. c.

einer erhöhten Reizbarkeit könnten normale Stoffwechselprodukte, wie Oxyproteinsäuren, nach der Anhäufung in übergrossen Mengen im Organismus entweder direkt als Ammoniumsalze, oder indirekt durch Entziehung von anorganischen Basen und Verringung der Alkaleszenz des Blutes und der Organsäfte den Anfall hervorrufen. In der Tat wurden vor dem Anfall, — was sowohl aus den in der Tabelle 1 zusammengestellten Daten über den neutralen Schwefel des Harns, aber auch aus der Tabelle 2 deutlich zu sehen ist, — in der Regel grössere Mengen von Oxyproteinsäuren und von Ammoniak ausgeschieden, als nach dem Anfall, indem infolge einer Anregung des Verbrennungsprozesses durch Krämpfe der Organismus eines grösseren Teils der Oxyproteinsäuren durch Oxydation sich entledigt.

Zur besseren Aufklärung über das Versuchsmaterial, welches verwendet wurde, lasse ich die Krankengeschichten, welche auf die wichtigsten von den untersuchten Krankheitsfällen sich beziehen, nachfolgen:

1. A. Bi., ein 19jähriges Mädchen. Die Familienauskünfte ohne Bedeutung. Seit ihrem 11. Lebensjahre leidet sie an Anfällen, welche anfänglich jeden Monat, seit 4 Jahren jeden Woche, seit 2 Jahren jeden dritten Tag auftreten. Beinahe ständig psychisch verändert. Oft zwei Anfallsserien. Aura: Herzklopfen. Schädelumfang 53,5. Gewöhnlich die tiefen Reflexe bedeutend verstärkt. Einmal bewegte sie nach dem Anfalle andauernd weniger die linken Extremitäten. Bronchitis. Pulsschlag 144.

2. H. Sk., ein 18jähriger Bursche. Der Vater starb an einer Geisteskrankheit, welche angeblich eine Woche lang gedauert hatte, die Mutter — unter starken Kopfschmerzen. Er hat alltägliche Anfälle seit seinem 15. Lebensjahre; dieselben begannen nach einem heftigen Schrecken während einer Feuersbrunst. Aura: Sieht alles grün; Gesichtshalluzinationen; er hört Schüsse; riecht einen Gestank; fühlt Druck in der Herzgrube. Bei jeder Aufregung Anfälle, wie auch nach physischer Arbeit. Je nach 1—3 Wochen wiederholen sich die Anfälle ein- bis zweimal. Absences. Typische Anfälle, nach denen die Reflexe des rechten Knies stärker sind als die des linken; der rechte Bauchreflex dagegen schwächer als der linke. Nach einer Serie von Anfällen stellt sich Psychose ein: Unruhe, der Kranke übt Diebstahl, spricht ordinäre Grobheiten (er wurde auch in die Irrenanstalt in Kulparkow gebracht). An der linken Seite des Gesichts, des Schädels, des Halses und des Nackens, sowie am oberen Rumpf vorn und rückwärts eine Hypalgesie. Radialpuls 74—80, Eine selbständige Epilepsie bei einem degenerierten Individuum.

4. Kr., ein 20jähriger Mann. Sein Vater ein sexueller Neurastheniker. In seiner Kindheit litt er an Krämpfen und zwar im 3. Lebensmonate, die einige Monate dauerten. Hernach blieb er bis zur Erkrankung an Scharlach im 11. Lebensjahre gesund. Während jener Krankheit traten Krämpfe ein, welche 4 Stunden dauerten. Seit 3 Jahren kommen die Anfälle durchschnittlich einmal im Monat vor, ausserdem „petit mal“ einige Male täglich, wobei am häufigsten zusammengesetzte zweckmässige Bewegungen mit den rechten oberen Extremitäten ausgeführt werden. Vor kleinen Anfällen wird er stark rot und darauf bleich. Nach solchen Anfällen kommt der Schlaf. Das Gedächtnis für die durchgemachten Anfälle ziemlich gut erhalten. Seit dem 16. Lebensjahre nahm er ziemlich viel Alkohol zu sich. Der Schädelumfang 58,5 cm. Gesichtsassymetrie. Die rechte Wangenfalte kleiner als die linke. Die Kraft der rechten Hand geringer. Der Reflex des rechten Knies stärker als des linken; ebenso der rechte plantare Reflex. Epileptische Veränderung des Charakters. Der Kranke wurde operiert. Es wurde das Kochersche Ventil über den linken



motorischen Zentren angelegt. Nach der Operation das Befinden durch einige Monate unverändert. Epilepsia symptomatica (alter enzephalischer Herd in der linken Hemisphäre). Dementia epileptica.

5. J. Ba., ein 28jähriger Mann. Eltern unter einander verwandt. Vom 1.—3. Lebensjahr sporadische Krämpfe. Vom 7. Jahre an Anfälle von „petit mal“. Vom 15. Lebensjahr typische epileptische, in der Regel in der Nacht eintretende Anfälle mit Anbeissen der Zunge, selten mit Stuhlentleerung ins Bett. Einige Tage vor dem Anfall eine starke Obstipation, welche nach dem Anfall bald fortdauert, bald in einen Durchfall übergeht. Neigung zum Schwitzen und zum Nasenschnupfen. Geschlechtstrieb stark, übt Koitus jeden 3. Tag. Status pr.: Asymmetrie des Gesichts zu ungunsten der linken Seite. Eine leichte Deviation der Zunge nach links. Augen gross, leuchtend. Symptome von Gräfe, Stellwag und Möbius positiv. Schilddrüse nicht tastbar. Bauchreflexe lebhaft, gleichmässig. Knie- und Achillessehnenreflexe verstärkt gleichmässig. Irgendwelche Veränderungen von inneren Organen nicht vorhanden. Puls 80. Blutdruck 100—110.

7. Wy., ein 20jähriger Mann. Die Familienmitglieder Alkoholiker. Anfälle hat er „seit langem“, wahrscheinlich seit dem 14. Lebensjahre; er erlitt damals eine Verletzung in der Parietalgegend des Schädels. Anfälle meistens zur Nachtzeit, entweder einzeln täglich, oder auch serienweise zu zwei oder drei jeden dritten Tag. Eine oberflächliche Narbe in der rechten Parietalgegend, unter derselben eine mächtige Verdickung des Periosteums. Der Schädelumfang 53,5 cm, Affengesicht. Steiler Gaumen. Gesichtsasymmetrie fehlt, ebenso wie tiefe und oberflächliche Reflexe. Blödsinnig, äusserst religiös. In der zerebrospinalen Flüssigkeit: Reaktion von Wassermann positiv, von Nonne negativ; zwei Lymphozyten in 1 cmm; Albumin normal. Im Blute die Reaktion von Wassermann positiv. Puls 66—80. Blödsinn. Epilepsie höchst wahrscheinlich infolge geerbter Lues.

9. Ja., ein Mädchen von 23 Jahren. Der Vater ein Alkoholiker, der Bruder hatte bis zum 7. Lebensjahre Krämpfe, gegenwärtig ist er verheiratet und gesund. Die Kranke litt in ihrer Kindheit nicht an Krämpfen. Vor 4 Jahren erkrankte sie an Typhus, nach welchem in 4 Monaten ein Zittern der linken oberen Extremität auftrat, welches sich allmählich verschlimmerte und ein Jahr später auch auf die linke untere Extremität überging. Seit einem Jahre psychische Störungen, welche den ganzen Tag dauern (höchst wahrscheinlich infolge von nächtlichen Anfällen). Der Augengrund unverändert. Der Schädelumfang 53,5 cm. Eine deutliche Atrophie der linken Extremitäten (der Unterschied 2 cm im Umfange). Linksseitiger Hemibolismus. Die hemiplegischen Veränderungen der Reflexe fehlen. Es wurden seltene Anfälle der allgemeinen Epilepsie beobachtet, nach denen auf eine kurze Zeit die unwillkürlichen Bewegungen schwanden; in diesem Zustande wurden beiderseitig die Reflexe nach Babinski festgestellt. Zuweilen hat die Kranke einen enormen Appetit. Epileptische Aenderungen des Charakters. Epilepsia symptomatica beim Individuum mit einer postenzephalischen Veränderung in der Gegend des rechten Nucleus ruber.

10. Sm., ein Mädchen von 12 Jahren. Der Vater ein Alkoholiker. Krämpfe hatte sie in ihrer Kindheit nicht gehabt. Der erste Anfall fand vor einem Jahre statt; 3 Tage vor demselben fiel sie von dem Dachboden herab, was übrigens unmittelbar keine Folgen nach sich zog. Die Krämpfe begannen von der rechten und oberen Extremität, gingen nachher auf die rechte Gesichtshälfte und endlich auf die rechte untere Extremität über. Die Anfälle kommen manchmal mehr als zehnmal täglich vor, manchmal nur zwei bis dreimal in demselben Zeitraume (infolge einer Behandlung mit Brom). Seit einem Monate ist ihr Befinden wieder schlechter; von Tag zu Tag werden die Anfälle häufiger. Nach den Anfällen tritt eine Lähmung der rechten Extremitäten ein. Die Untersuchung der Kranken in der Zeit nach dem Anfalle weist eine leichte rechtsseitige Hemiparese auf. Rechte Extremitäten hypotonisch mit

schwächeren tiefen Reflexen. Reflexe nach Babinski nicht vorhanden. Der rechte Bauchreflex lebhaft. Zittern und Ataxie der rechten oberen Extremität. Die Kranke verliess die Abteilung nach zweimonatigem Aufenthalte vollständig gesund. Die Anfälle hörten 2 Wochen vorher auf. Epilepsia Jacksoni.

11. M. Ma., ein 20jähriges Mädchen. Ihre Familie gesund. Die erste Menstruation im 18. Lebensjahr. Bis zum 18. Jahre war sie immer gesund. In dieser Zeit bekommt sie den ersten Anfall, welcher 6 Stunden dauerte. Den Verlauf desselben kennt sie nicht, weil sie bewusstlos war. Die späteren Anfälle treten in je 6 Wochen auf. Gegenwärtig beginnen dieselben mit einer Drehung des Kopfes nach rechts, darauf ballt sich die rechte Hand zur Faust zusammen und in demselben Augenblick tritt Besinnungsverlust ein. Ihre Umgebung soll ihr erzählt haben, dass die Zuckungen auf die linke Körperhälfte nicht übergingen. Während des Anfalls gibt sie mehrmals Urin ab. Anbeissen der Zunge kommt nicht vor. Sonst klagt sie über Augenverschleierung, asthmatische Anfälle, Zittern bald der Zunge, bald der rechten Hand oder des rechten Fusses. Die rechte Hand schmerzt sie und ist ständig schwächer. Alle diese Anzeichen treten verstärkt einige Tage vor dem Anfalle auf; die Kranke verliert dann sogar vorübergehend das Sprechvermögen. An der rechten Seite hat sie beinahe fortwährend Kopfschmerzen. Der Schädelumfang 51,5 cm. Das Gesicht etwas asymmetrisch. Fehlen irgendwelcher Symptome seitens des Nervensystems. Lungentuberkulose. Auf der Abteilung beobachtete Anfälle erwiesen sich hysterisch. Diese Diagnose bestätigte auch das Verhalten der Kranken.



XV.

Aus der medizinischen Universitätsklinik in Zürich
(Direktor: Prof. Dr. H. Eichhorst).

Zur Kenntnis der perniziösen Anämie.

Von

Privatdozent Dr. **O. Roth,**
Sekundararzt der Klinik.

Als erster hat Eichhorst (1) eine Trennung der perniziösen Anämie in eine protopathische (kryptogenetische) und eine deuteropathische (symptomatische) Form vorgenommen. Diese Einteilung ist im Prinzip bis zum heutigen Tage allgemein anerkannt und gebräuchlich. Denn wenn Pappenheim (2) ein perniziös-anämisches Blutbild vom echten Morbus Biermer unterscheidet, so ist dies zu einem grossen Teil mehr ein Unterschied in der Namengebung. Ebenso verhält es sich, wenn Türk (3) eine Trennung vornimmt in perniziöse Anämien mit bekanntem und solche mit unbekanntem auslösendem Teilfaktor. Jedoch scheint mir diese letztere Nomenklatur ein wichtiges neues Moment in die Auffassung der perniziösen Anämie einzuführen in dem Sinne, dass von vornherein durch dieselbe festgelegt wird, dass das, was im allgemeinen als ätiologische Ursache bezeichnet wird, allein zur Entstehung einer perniziösen Anämie nicht genügt, sondern dass mehrere Bedingungen zusammentreten müssen, damit sich dieses Krankheitsbild entwickeln kann. Und zwar hat man nach der Auffassung von Türk mindestens zwischen drei solcher Teilfaktoren zu unterscheiden.

Zur näheren Ausführung des Gesagten sei dasselbe im Folgenden nach dem Vorgange Türks an einem beliebig gewählten Beispiel kurz erläutert, z. B. an einer perniziösen Anämie bei Bothriocephalus latus wie Schaumann (4) solche Beobachtungen beschrieben hat. Dass in einem solchen Fall vor allem einmal der Bandwurm als erster Teilfaktor in Betracht kommt, braucht wohl nicht näher ausgeführt zu werden. Aller Wahrscheinlichkeit nach muss aber zur Entstehung der Erkrankung noch ein individueller (endogener) Faktor vorliegen (2. Teilfaktor), was schon daraus hervorgeht, dass es nur bei einem kleinen Teil der mit Bothriozephalus infizierten zur Entwicklung einer perniziösen Anämie kommt[1]).

1) Die Theorie, dass erst die Auflösung des Bothriozephalus durch Produktion hämolytisch wirkender Körper zur perniziösen Anämie führt, wird hier weiter nicht berücksichtigt, da sie als definitiv widerlegt gelten darf. Ueberhaupt wird meiner



Schaumann hat aber gezeigt, dass derselbe Patient, der früher an Bothriozephalusanämie erkrankt war, wiederum einen solchen Bandwurm akquirieren kann, ohne nochmals an perniziöser Anämie zu erkranken, ein Beweis dafür, dass noch mindestens ein unbekannter (dritter) Teilfaktor bei der ersten Erkrankung zu berücksichtigen war. Es könnte sich nun allerdings einfach darum handeln, dass, wie Türk dies anzunehmen scheint, der endogene Faktor nur vorübergehend manifest sein kann. Allein, es wäre dies im Wesen ja nichts anderes als eine Zweiteilung des endogenen Faktors, wodurch wir also doch wieder zur Annahme von mindestens drei Bedingungen geführt werden. Da aber die ganze Deduktion so wie so noch fast rein problematischen Charakter hat, hätte eine allzu genaue Differenzierung der einzelnen Faktoren keinen grossen Zweck.

Im Folgenden soll auf Grund einiger Beobachtungen, die ich an der Züricher medizinischen Klinik zu machen Gelegenheit hatte, untersucht werden, ob auch unser Krankenmaterial zu ähnlichen Schlussfolgerungen führt, wie sie vor allem Türk in seinen Vorlesungen niedergelegt hat.

Zuerst möchte ich da die Annahme eines endogenen Faktors einer näheren Prüfung unterziehen. Wie vor allem Schaumann gezeigt hat, und wie oben schon kurz erwähnt wurde, lässt sich die Tatsache, dass nur ganz vereinzelte der mit Bothriozephalus latus infizierten Individuen an perniziöser Anämie erkranken, am besten durch die Annahme einer individuellen Disposition erklären und ebenso verhält es sich mit dem Vorkommen dieser Krankheit bei Syphilis, in der Gravidität usw. Allein diese deduktive Beweisführung kann durch eine mehr induktive noch ergänzt werden und zwar durch die Beobachtungen von

I. Familiärem Auftreten von perniziöser Anämie,

das kaum anders als durch eine solche Annahme erklärt werden kann und wofür ich selber über ein einwandfreies Beispiel verfüge, die Erkrankung von zwei Brüdern:

1. M. Ja., 45 Jahre, Handlanger, aufgenommen 17. 9. 07.

Anamnese: Eltern des Pat. sind an unbekannter Krankheit gestorben. Zwei Geschwister leben und sind gesund. Pat. ist früher stets gesund gewesen bis zum Jahre 1906. Damals erkrankte er an einem hartnäckigen Husten und wurde deshalb am 6. 8. 06 ins Kantonsspital aufgenommen. Aus der damals geführten Krankengeschichte ist zu entnehmen, dass Pat. wegen Kardiospasmus in Behandlung stand und am 10. 9. 06 geheilt, mit einer Körpergewichtszunahme von über 7 kg entlassen wurde. Ein sicherer Lungenbefund konnte nicht erhoben werden. Der Pat. fiel schon damals durch seine blasse Gesichtsfarbe auf. Der Hämoglobingehalt betrug 60 pCt. (Sahli), weitere Blutuntersuchungen wurden nicht vorgenommen. Nach der Entlassung hat Pat. wieder gearbeitet und sich wohl gefühlt. Im Juni 07 erlitt er eine

---

Ansicht nach bei dem Nachweis solcher Hämolysine viel zu wenig berücksichtigt, dass dieselben im lebenden Körper absolut nicht zur Erythrozytenzerstörung führen müssen, trotz schönster Hämolyse in vitro. [S. z. B. Roth (5)].



Unterschenkelfraktur, die zur Heilung 20 Wochen brauchte. Während dieser Zeit soll der Husten wieder stärker geworden sein, weswegen ihn der behandelnde Arzt zur Aufnahme ins Kantonsspital empfahl.

Status praesens: Kleiner, auffällig blasser Mann. Vor allem die Konjunktiven, die Zunge und die Mundschleimhaut fallen durch äusserste Blässe auf. Keine Erscheinungen von hämorrhagischer Diatbese. Hämoglobingehalt 22 pCt. Ueber den Lungen einige Rasselgeräusche. Herzdämpfung nicht vergrössert. Puls beschleunigt, klein. Milzspitze eben noch unter dem Brustkorbrande zu fühlen.

Blutuntersuchung vom 20. 9. 07 (von Herrn Prof. Eichhorst selbst vorgenommen): Pat. zeigt hämatologisch das Bild der perniziösen Anämie; sehr viel Megalo- ziemlich viel Mikrozyten. Unter den zahlreichen kernhaltigen Erythrozyten finden sich typische Megaloblasten. Ziemlich viel basophilgranulierte Erythrozyten. Hämoglobingehalt 22 pCt. Erythrozyten 1 108000. Die Differentialzählung der Leukozyten ergab: Neutrophile 57,2 pCt., Eosinophile 1,4 pCt., Lymphozyten 34,3 pCt. Uebergangsformen 7,1 pCt.

Untersuchung des Augenhintergrundes: Beiderseits eine Menge von alten und frischen, zum Teil punkt-, zum Teil fleckförmigen Blutungen. An einzelnen Stellen, mitten in der Blutung drin ein reiner Degenerationsherd.

Trotz Arsentherapie erfolgte unter zunehmender Anämie und unter Auftreten von mächtigen Oedemen am 19. 10. 07 der Exitus letalis.

Die Sektion vom 21. 10. 07 ergab das gewöhnliche Bild der perniziösen Anämie. Im Peritoneum parietale, in beiden Pleuren, sowie in der Rektalschleimhaut zahlreiche Petechien. Anämie sämtlicher Organe. Hämosiderose der Leber. Knochenmark der Diaphyse des rechten Oberschenkels, des Sternums und der Rippen rot. Ferner beiderseitige adhäsive Pleuritis.

Im Jahre 1912 hatte ich selber Gelegenheit den Bruder des Falles 1 im Spital wegen perniziöser Anämie zu beobachten und zu behandeln.

2. M. He., 59 Jahre, Tagelöhner, aufgenommen 6. 7. 12.

Anamnese. Pat. hat 4 Kinder. Dieselben leben und sind gesund. Pat. war bis Anfang dieses Jahres nie krank. Seit Januar 1912 fühlt er sich, besonders abends müde und schwach, hat abends oft geschwollene Füsse. Seither hat er vermehrtes Durstgefühl, Appetit ist immer gut gewesen. In der letzten Zeit hie und da Durchfälle. Während der letzten 2 Monate beim Treppensteigen und strenger Arbeit etwas Atemnot. Am 6. 8. 12 trat Pat. wegen dieser Beschwerden ins Krankenhaus ein.

Aufnahmestatus: Sehr kleiner Mann von auffallend blass gelblichem Aussehen (vor allem deutlich an der Haut des Thorax und der Oberschenkel). Fettpolster wenig entwickelt. Muskulatur etwas atrophisch. Skleren deutlich gelb verfärbt. Konjunktiven auffällig blass, ebenso die Schleimhaut der Lippen, der Zunge und das Zahnfleisch. Am Hals beiderseits einige kleine harte supraklavikuläre Lymphdrüsen, sowie eine unter das Sternum herabreichende Struma mediana. Herz perkutorisch nicht vergrössert. Herztöne rein. Puls regelmässig. Lungen ohne Besonderheiten. Leber nicht vergrössert, ebenso wenig Milz. Urin gelbrot, ohne Zucker und Eiweiss, gibt jedoch starke Urobilinreaktion.

Röntgenoskopie: Herz eher etwas klein, deutlich median gestellt, Gefässband auffallend schmal. In der Gegend des Manubr. sterni ein von einer Struma mediana herrührender Schatten.

Ophthalmoskopie: Beiderseits ausgedehnte Retinalblutungen, deren Zentrum zum Teil von einem weissen Fleck gebildet wird.

Blutuntersuchung: Hämoglobin (Sahli) 23 pCt., Erythrozyten 823000, Färbeindex 1,4, Leukozyten 6000, neutrophile Leukozyten 45,0 pCt., neutrophile Myelozyten 2,7 pCt., Eosinophile 2,0 pCt., Lymphozyten 45,1 pCt. Uebrige Formen 4,6 pCt. Kernhaltige rote Blutkörperchen 210 pro cmm; davon Megaloblasten 100, Normo-



blasten 110, letztere zum Teil mit pyknotischem Kern. Hochgradige Aniso- und Poikilozytose (sehr viel Megalozyten), ausgesprochene Polychromatophilie.

Magenuntersuchung ergibt ausgesprochene Achylie.

Therapie: Liquor Kal. arsenicosi. Aq. Laurocer. ana 10,0 dreimal täglich 10 bis 20 Tropfen. Etwa eine Woche nach Einleitung der Arsentherapie fängt der Zustand des Pat. an, sich zu bessern. Am 1. 8. ergibt die Blutuntersuchung: Hämoglobingehalt 40 pCt., Erythrozyten 1346000, Färbeindex 1,3, Leukozyten 1630 (polynukleäre Zellen 40pCt., kleine Lymphozyten 52,4pCt.). Die Augenhintergrundsblutungen sind fast vollständig verschwunden. Am 15. 8. zeigt der Pat. Erscheinungen der Arsenkeratose, weswegen das Arsen und überhaupt jegliche medikamentöse Behandlung ausgesetzt wird. In der Folgezeit bessert sich der Zustand zusehends. Alle klinischen Erscheinungen der Anämie verschwinden. Pat. bleibt dann noch bis zum 9. 1. 13 im Spital. Beim Austritt war der Blutbefund folgender: Hämoglobingehalt 90 pCt., Erythrozyten 4250000, Färbeindex 1,0, Leukozyten 7320, davon neutrophile 52,6 pCt. eosinophile 2,2 pCt., Lymphozyten 38,4 pCt. Grosse Mononukleäre und Uebergangsformen 6,7 pCt., Mastzellen 0,1 pCt. Keine kernhaltigen Erythrozyten, keine Polychromatophilie. Bei der Magenuntersuchung findet sich noch immer hochgradige Achylie. Erwähnt sei noch, dass ich Gelegenheit hatte, sämtliche 4 Kinder des Pat. hämatologisch zu untersuchen, wobei alle 4 ein völlig normales Blutbild zeigten.

Wir haben es hier zweifellos zu tun mit dem Auftreten von perniziöser Anämie bei 2 Brüdern, wobei beim einen die Krankheit im Alter von 45, beim anderen von 59 Jahren aufgetreten ist. In beiden Fällen handelt es sich um die kryptogenetische Form der Erkrankung, den eigentlichen Morbus Biermer. Es wird sich nun vor allem die Frage aufwerfen, ob wir ein solches familiäres Auftreten dieser Krankheit mehr einem Zufall zu verdanken haben, oder ob ein tieferer Zusammenhang zwischen den beiden Fällen besteht. In erster Linie wäre zur Beantwortung darauf hinzuweisen, dass schon hier und da, wenn auch allerdings selten, ähnliche Beobachtungen gemacht werden konnten. Vor allem möchte ich da auf eine Mitteilung Weills (6) verweisen, der ebenfalls bei zwei Brüdern je im Alter von 45 Jahren echte primäre perniziöse Anämie konstatieren konnte. Ferner scheint auch Willson (7) einen hierher gehörigen Fall von perniziöser Anämie mit Rückenmarksveränderungen gesehen zu haben, in dessen Familie schon mehrmals Fälle von perniziöser Anämie beobachtet worden sind.

Weitaus am zahlreichsten sind aber die Beobachtungen Schaumanns (4), der in 8 Familien mehrfaches Auftreten von perniziöser Anämie gefunden hat, wobei es sich teils um Bothriozephalusanämien, teils um kryptogenetische handelte und zwar fanden sich manchmal beide Formen in derselben Familie.[1])

1) Bei den 3 Fällen von Sinkler und Eshner (20), welche Verff. als familiäre perniziöse Anämien mit Rückenmarksveränderungen beschrieben haben, handelt es sich, wie schon Grawitz (16) gezeigt hat, um Anämien anderer Natur. — In jüngster Zeit erwähnt Schüpbach (21) bei Mitteilung eines Falles von perniziöser Anämie in der Gravidität (29jähr. 4. Gebärende), dass eine Schwester der Patientin vor einigen Jahren an (kryptogenetischer) perniziöser Anämie gestorben sei, doch fehlen leider genauere Angaben.



Damit wäre also schon mindestens in 11 Familien mehrfaches Auftreten von perniziöser Anämie nachgewiesen, eine Zahl, die, bei dem doch nicht allzu häufigen Auftreten dieses Krankheitsbildes die Annahme eines einfachen Zufalles vollständig ausschliesst. Dass dabei der endogene Faktor und nicht etwa die auslösende Teilursache für dieses Ereignis verantwortlich zu machen ist, beweisen vor allem die Beobachtungen Schaumanns (4) von gemischtem Auftreten kryptogenetischer und Bothriozephalusanämien in derselben Familie.

Uebrigens zeigen auch die neuesten Ausführungen von Morawitz (8), dass für die Pathogenese der perniziösen Anämie eine „von vornherein bestehende labile Anlage der blutbereitenden Organe" angenommen werden muss, was sich wohl vollständig deckt mit dem oben angewandten Ausdruck eines endogenen Faktors.

Wenden wir uns nunmehr der Besprechung auslösender Teilfaktoren zu, die gewöhnlich kurzerhand als das ursächliche Moment bezeichnet werden, so müssen wir vor allem versuchen, die Bedingungen festzusetzen, die erfüllt sein müssen, damit die neben einer perniziösen Anämie nachzuweisende Krankheit überhaupt in ursächliche Beziehungen zum Auftreten der ersteren gebracht werden kann. Solche sind meines Erachtens etwa folgende:

1. Es muss nachgewiesen werden, dass die betreffende, eine perniziöse Anämie auslösende Primärerkrankung bei anderen Individuen zu einer einfachen, resp. gewöhnlichen sekundären Anämie führen kann, wobei, wenn möglich, der Nachweis zu führen ist, dass auch letztere hämolytischer Natur ist.

2. Durch Eliminierung der betreffenden Primärerkrankung soll auch eine Heilung (oder wenigstens ausgesprochene Remission) der perniziösen Anämie erreicht werden können.

Ad 1. Wie vor allem die zahlreichen Arbeiten über den hämolytischen Ikterus zeigen, gibt es eine Unmenge von hämolytischen Anämien, die hämatologisch absolut kein perniziös-anämisches Blutbild zeigen. Es muss dies hier betont werden, da sich in einigen zusammenfassenden Darstellungen der letzten Zeit mehr oder weniger deutlich ausgesprochen die Angabe findet, dass die hämolytischen Anämien stets ein perniziös-anämisches Blutbild zeigen. Gewiss ist es richtig, dass wahrscheinlich alle Anämien mit sogen. embryonalem Blutbild hämolytischer Natur sind; aber unmöglich darf dieser Satz umgedreht werden. Was ferner den Nachweis der hämolytischen Natur einer Anämie anbetrifft, so sind wir dafür in der Hauptsache auf indirekte Beweisführungen angewiesen, die gerade bei der perniziösen Anämie nicht allzu schwer zu leisten sind durch das Vorhandensein der Siderose der verschiedensten Organe. Dazu im Gegensatz lässt uns bei einfachen Anämien resp. solchen mit sekundärem Blutbild gerade dieser Beweis häufig im Stich. Ich verweise da nur

auf die Literatur über den hämolytischen Ikterus, bei dem in mehreren Fällen keine Siderose der Leber usw. gefunden werden konnte. Trotzdem dürfen wir auf Grund der klinischen Erscheinungen mit mindestens ebenso grosser Wahrscheinlichkeit wie bei der perniziösen Anämie das Vorhandensein einer primär gesteigerten Hämolyse annehmen, wobei das Fehlen der Siderose durch schnellere Ausscheidung des Eisenpigments aus dem Körper oder durch andersartige Verarbeitung [Ueberführung in Funktionseisen oder in nicht färbbares Reserveeisen s. M. B. Schmidt (9)] erklärt werden kann. Wir sind also in solchen Fällen, wenigstens vorläufig oft auf rein klinische Wahrscheinlichkeitsbeweise angewiesen.

Ad 2. Der zweite, wohl sicherste Beweis wird leider oft ein frommer Wunsch bleiben müssen, da ja nicht allzu selten die in Betracht kommenden Primärerkrankungen unheilbarer Natur sind. Ferner werden wir uns manchmal schon mit dem Nachweis einer deutlichen Remission begnügen müssen, da ja, wie die Beobachtungen Naegelis (10) und Schaumanns (4) zeigen, eine ursprünglich deuteropathische in eine protopathische perniziöse Anämie übergehen kann.

Auf dem Boden dieser Voraussetzungen möchte ich im Folgenden an Hand selbst beobachteter Fälle mit typisch perniziös-anämischem Blutbild untersuchen, in wieweit für dieselben anderweitige Primärerkrankungen als auslösende Ursachen in Betracht kommen.

II. Perniziöse Anämie und Leberzirrhose.

3. M. An., 62 J., aufgen. 19. 7. 11.

Anamnese: Vater an einem Unfall gestorben, Mutter an Altersschwäche, ein Bruder an unbekannter Krankheit. Zwei Töchter sind gesund. Pat. selbst will früher stets gesund gewesen sein. Seit ca. 2 Monaten fühlte er sich nicht mehr ganz wohl, hat seither ein brennendes Gefühl an Zunge und Wangenschleimhaut. Seit ca. 8 Wochen fiel seiner Umgebung auf, dass er zunehmend blasser wurde. Patient ist Alkoholiker, hat vor allem viel Schnaps getrunken.

Status praesens: Ziemlich kleiner Mann mit auffällig blassgelblicher Hautfarbe, vor allem im Gesicht und am Thorax. Fettpolster völlig geschwunden. Temperatur 36,5. Zur Zeit keine subjektiven Beschwerden. Leichtes Oedem an beiden Unterschenkeln. Muskulatur hochgradig atrophisch. Skleren deutlich ikterisch verfärbt. An der Zungenspitze und am rechten Zungenrande einige oberflächliche Geschwürchen, von über Linsengrösse, mit etwas erhabenen Rändern, die sich ziemlich hart anfühlen. Schleimhaut der Zunge, Lippen und des Gaumens auffällig blass. In der Gegend des harten Gaumens einige kleine submuköse Blutungen. Ziemlich harte, ca. pflaumengrosse Struma mediana. Herz leicht vergrössert, über der Pulmonalis ein leises, blasendes, systolisches Geräusch. Lungen ohne Besonderheit. Abdomen: Bauchdecken ziemlich stark vorgewölbt, kein Erguss. Leber beginnt perkutorisch in der rechten Mamillarlinie am Unterrand der VII. Rippe und reicht bis zum unteren Brustkorbrand, in der Medianlinie bis 3 Querfinger breit oberhalb den Nabel. Im Epigastrium und bei etwas tiefer Atmung unter dem Rippenbogen ist der untere Leberrand deutlich zu fühlen, auffallend hart und scharfkantig, nicht druckschmerzhaft, nicht deutlich höckrig. Milz beginnt perkutorisch am oberen Rand der VIII. Rippe und reicht bis zum Brustkorbrand. Der untere Pol derselben ist deutlich palpabel, hart. Uebrige Abdominalorgane ohne Besonderheit. Patellarsehnenreflexe



beiderseits fehlend. An den Unterextremitäten sowie auf den Hautrücken beiderseits einzelne Petechien. Der Urin enthält kein Eiweiss, keinen Zucker, sehr viel Urobilin, kein Indikan.

Blutuntersuchungen siehe Tabelle I.

Tabelle I.

	10. 7. 1911	15. 7. 1911	17. 7. 1911
Hämoglobin (Sahli) .	20 pCt.	18 pCt.	15 pCt.
Erythrozyten	646 000	587 000	462 000
Färbeindex	1,5	1,5	1,6
Leukozyten	1480	2300	3030
neutroph. L.	56,8 pCt.	54,2 pCt.	64,2 pCt.
„ Myeloz. .	—	0,3 „	0,6 „
eosinoph. L.	0,2 pCt.	0,2 „	—
Lymphozyten . . .	41,2 „	43,5 „	33,6 „
grosse Mono- und Uebergangsf. . .	1,8 „	1,8 „	1,6 „
Megaloblasten . . .	ca. 15 pro cmm	ca. 20 pro cmm	70 pro cmm
Normoblasten . . .	„ 5 „ „	„ 15 „ „	260 „ „
Erythrozyten . . .	Deutliche Anisozytose mit Vorwiegen der Megalozyten. Wenig basophil granulierte und polychromatische Erythrozyten.	wie 10. 7.	Viel Erythrozyten mit Jollykörpern. Sehr viel ungewöhnl. grosse Megalozyten.

Krankengeschichte; 10. 7. Therapie: Liquor Kal. arsenicosi. — 11. 7. Magenausheberung nach Probefrühstück: ca. 50 ccm Mageninhalt mit fast unveränderten Brotresten. Freie HCl 0. Gesamtazidität 27. — 15. 7. Pat. ist zeitweise unklar. Entsprechend der Abnahme der Erythrozyten hat sich das Befinden erheblich verschlimmert. Ziemlich hochgradige Dyspnoe. — 17. 7. 7 Uhr p. m. Exitus letalis.

Sektionsbefund vom 18. 7. 13. Gehirn, Rückenmark makroskopisch ohne Besonderheit. Fettdegeneration des Herzmuskels. Lungen ohne Besonderheit. Milz etwas vergrössert, ziemlich hart, ausgesprochene Perisplenitis. Leber zeigt an der Oberfläche eine Unmenge kleiner Höcker. Parenchym auf dem Schnitt durch Bindegewebssepten in kleine Läppchen abgeteilt. Grundfarbe braunrot, mit deutlich rostfarbenen Stellen. Ausgesprochene Braunfärbung der portalen Lymphdrüsen. Pankreas derb, mit deutlicher Läppchenzeichnung. Knochenmark der Femurdiaphyse himbeergeléeähnlich. Anämie sämtlicher Organe.

Mikroskopische Untersuchung. Leber: mächtige Wucherung des periportalen Bindegewebes; dasselbe zum Teil ziemlich zellarm, zum Teil mit kleinzelliger Infiltration, ziemlich viel Gallengangswucherungen. Normale Acini sind keine mehr zu sehen. Im Bindegewebe mässig viel Schollen eines goldgelben Pigments. Sehr reichliche feinkörnige Pigmentablagerungen in den Leberzellen und den Kupferschen Sternzellen. Nirgends myeloide Herde.

Nieren: Glomeruli ziemlich gut erhalten. Gewundene Harnkanälchen zum Teil mit desquamierten Epithelien, deren Kerne schlecht oder gar nicht gefärbt sind. An einzelnen Stellen etwas kleinzellige Infiltration des interstitiellen Bindegewebes. Sehr geringe Ablagerung feinkörnigen Pigments in einzelnen Epithelzellen der gewundenen Harnkanälchen.

Milz: Starke Verdickung der Serosa und des Retikulums; die grösseren Arterien von mächtigen Bindegewebszügen eingeschlossen. Follikel sehr klein, aber gegen die Pulpa sich scharf abgrenzend, nur aus kleinen Lymphozyten bestehend. In der Pulpa reichliche Ablagerung von grobkörnigem, goldgelbem Pigment, ferner sehr viel rundkernige, ziemlich grosse Zellen mit viel feinkörnigem Pigment im Protoplasma. Zusammen mit den Erythrozyten bilden dieselben den weitaus überwiegenden Bestandteil der Milzpulpa. Kernhaltige Erythrozyten ziemlich vereinzelt. Mässig viel



neutrophile und eosinophile Leukozyten, die sich nicht in ausgesprochenen Haufen beieinander finden, sondern zwischen anderen Zellen in der Pulpa zerstreut liegen. Nirgends Riesenzellen.

Knochenmark: (Femur, Schnittpräparat): Stellenweise ziemlich reich an Fettgewebsmaschen. Das Knochenmarksgewebe selbst enthält ziemlich viel goldgelbes scholliges Pigment. An einzelnen Stellen besteht dasselbe nur aus roten Blutkörperchen (die auch ausserhalb der Blutgefässe liegen) und eingestreuten Normoblasten. An anderen Stellen bildet das Gewebe zwischen den Fettgewebsmaschen eine fädige Masse ohne Zellkerne und mit Einlagerung von viel körnigem Pigment. An anderen Stellen wiederum ist es ziemlich gleichmässig zusammengesetzt aus Erythrozyten (zum Teil polychromatophil) Normo- und Megaloblasten, grossen einkernigen Zellen mit basophilem Plasma, neutrophilen Myelozyten und kleinen, rundkernigen lymphozytenähnlichen Zellen mit schmalem basophilem Plasmasaum (Mikromyeloblasten?). Eosinophile Zellen ganz vereinzelt. Mässig viel Pigmentzellen und Erythrozytophagen. Keine Knochenmarksriesenzellen.

Wir haben es also im vorliegenden Falle mit einem 62jährigen, bisher stets gesunden Mann zu tun, der seit ca. 2 Monaten hauptsächlich mit Klagen über Allgemeinbeschwerden erkrankt ist. Hämatologisch litt derselbe an einer ausgesprochenen perniziösen Anämie, wobei sich klinisch ausserdem noch als auffälliger und nicht von vornherein zu deutender Befund eine kaum vergrösserte aber sehr harte Leber fand. Wie die Sektion dann zeigte, handelte es sich um eine ausgesprochene Laennecsche Leberzirrhose.

Entsprechend den vorausgeschickten Bemerkungen ist nunmehr die Frage zu beantworten, in welchem gegenseitigen Verhältnisse diese beiden pathologischen Veränderungen zu einander stehen. Handelt es sich um ein rein zufälliges Vorkommnis, oder besteht ein innigerer Konnex zwischen beiden Erkrankungen, und wenn ja, ist die Leberzirrhose die Folge der perniziösen Anämie oder umgekehrt?

Wenden wir uns vor allem einmal der Besprechung der zweiten Frage zu, so können wir wohl a priori die Annahme, es sei die Leberzirrhose die Folge der perniziösen Anämie, ablehnen. Denn dann müssten wir viel häufiger solche zirrhotische Leberprozesse bei Anämie vorfinden. Ferner handelt es sich um einen ausgesprochenen Alkoholiker (Schnapstrinker), der auch noch ein anderes Symptom des chronischen Alkoholismus zeigte, das Fehlen der Patellarsehnenreflexe. Existiert also ein engerer Konnex, dann kommt nur der umgekehrte Zusammenhang in Betracht. Um denselben nachzuweisen, müssen wir uns der Beantwortung der Frage zuwenden, inwieweit die in der Einleitung genannten Bedingungen in unserem Fall und bei Leberzirrhose überhaupt erfüllt sind, wobei allerdings Punkt 2 naturgemäss ausser Betracht fallen muss.

Dagegen lässt sich die Frage 1, wenigstens bis zu einem gewissen Grade schon durch die hämatologische Untersuchung von Laennecschen Leberzirrhosen beantworten. Dieselbe ergibt nämlich, wie übrigens auch schon von anderer Seite mitgeteilt wurde, beim Morbus Laennec wohl fast immer ein anämisches Blutbild und zwar vom Typus der einfachen



Anämie, wie dies aus der Tabelle II hervorgeht, in der einige Blutuntersuchungen bei typischer Laennecscher Leberzirrhose zusammengestellt sind.

Tabelle II.

	St., weibl., 40 Jahre	Th., weibl., 35 Jahre	B., männl., 43 Jahre	W., männl., 62 Jahre
Hämoglobin (Sahli) .	54 pCt.	60 pCt.	43 pCt.	69 pCt.[1])
Erythrozyten	3 092 000	2 780 000	3 580 000	2 746 000
Färbeindex	0,87	1,0	0,6	1,2 (?)
Leukozyten	2460	5810	6800	6840
neutroph. L.	68,2 pCt.	56,8 pCt.	75,7 pCt.	72,5 pCt.[2])
eosinoph. L.	2,8 „	1,7 „	1,6 „	0,2 „
Lymphozyten . . .	15,0 „	31,7 „	14,9 „	22,5 „
grosse Mono- und Uebergangsf. . .	13,0 „	9,3 „	7,4 „	4,5 „
Mastzellen	1,0 „	0,5 „	0,4 „	0,3 „
Normoblasten . . .	0	0	vereinzelt	0[3])
polychromatoph. E.	710 pro cmm	vorhanden	2500 pro cmm	3300 pro cmm
basophil granul. E.	150 „ „	„	110 „ „	3300 „ „

1) Zu hoch wegen des sehr starken Ikterus. — 2) 0,3 pCt. neutrophile Myelozyten! — 3) Erythrozyten mit Jollykörpern ca. 200 pro cmm.

Die angeführten Beispiele würden sich mit Leichtigkeit vermehren lassen, denn seitdem ich auf das Blutbild bei Leberzirrhose achte, habe ich noch keinen Fall gefunden mit normalem erythrozytärem Blutbild. Alle Untersuchungen zeigten mir bisher das Vorhandensein einer mehr oder weniger hochgradigen sekundären Anämie mit pathologischer Blutregeneration. Allerdings, der Nachweis, dass diese Anämie auch wirklich eine hämolytische ist, ist klinisch schwer zu führen. Denn gerade bei der Leberzirrhose müssen die klinischen Erscheinungen des gesteigerten Blutzerfalls, die Urobilinurie und die Vermehrung des Gallenfarbstoffs im Blutserum ihren Dienst versagen. Dagegen findet sich histologisch in der zirrhotischen Leber sehr häufig Ablagerung von reichlichem hämosiderotischem Pigment, die in den Fällen von Pigmentzirrhose (Diabète broncée), welche wohl ebenfalls in dieses Gebiet gehören, auch in andern Organen ganz gewaltige Dimensionen annimmt. Aus diesen Gründen hat doch wohl die Annahme einer vermehrten Erythrozytenzerstörung bei Leberzirrhose die grösste Wahrscheinlichkeit für sich, die Blutregeneration scheint dabei im allgemeinen eine ziemlich genügende zu sein, da ja im allgemeinen sehr hohe Grade von Anämie bei dieser Krankheit nicht zur Beobachtung kommen. Denselben Zusammenhang zwischen Anämie und Lebererkrankung glaube ich auch in dem von Türk (l. c. S. 512. Bd. 2) mitgeteilten Falle von hämolytischer Anämie annehmen zu dürfen, bei dem die Autopsie eine Leberzirrhose aufdeckte.

Vor allem aber gehört wahrscheinlich die Beobachtung von Talley (11) hierher, der ebenfalls in einem Fall von Leberzirrhose das Bild der perniziösen Anämie (Erythrozyten 990 000, Färbeindex 1, Leukopenie, Poikilozytose, Megalozyten und Megaloblasten) nachweisen konnte.



Ich glaube aus diesen Gründen mit der Annahme nicht fehl zu gehen, dass die Leberzirrhose als auslösender Teilfaktor für eine perniziöse Anämie in Betracht kommen kann.

III. Perniziöse Anämie und Tuberkulose.

4. Frau M. A., 48 Jahre, aufgenommen 19. 6. 12.

Anamnese: Vater starb an Blutvergiftung, Mutter an Altersschwäche. Mann gesund. Keine Kinder.

In der Jugend hat Pat. Masern durchgemacht, sonst will sie bis zur jetzigen Erkrankung stets gesund gewesen sein. Im Oktober 1911 mehrmals Erbrechen und Durchfall. Der Zustand habe sich allerdings wieder gebessert und sie habe wieder arbeiten können, jedoch hätten ihre Kräfte fortwährend abgenommen. Am 8. 6. 12 trat sie deshalb in ein Erholungsheim ein. Am 16. und 17. 6. sei wieder starkes Erbrechen aufgetreten, weshalb sie einen Arzt aufsuchte, der sie zur Aufnahme im Kantonsspital empfahl. Pat. gibt an, dass seit ca. $1-1^1/_2$ Monat eine gelbliche Verfärbung der Haut aufgetreten sei.

Status praesens: Grosse Frau von sehr reduziertem Ernährungszustand. Fettpolster hochgradig geschwunden, Muskulatur atrophisch. Ausgesprochene Gelbfärbung der Haut. Keine Oedeme. Keine subjektiven Beschwerden. Temp. 38,4. Skleren gelblich verfärbt. Sichtbare Schleimhäute blass. Schilddrüse leicht vergrössert. Lungen ohne Besonderheiten. Herz nicht vergrössert, über Mitralis und Trikuspidalis ein blasendes systolisches Geräusch. Abdomen nicht aufgetrieben. Leberdämpfung beginnt in der rechten Mamillarlinie an der V. Rippe und überschreitet beinahe um Handbreite den Brustkorbrand. Leber ist deutlich zu fühlen, hart, Oberfläche glatt, Palpation nicht schmerzhaft. Unterer Milzpol deutlich palpabel, glatt, hart. Puls 120. Urin enthält Spuren Eiweiss. Kein Zucker, deutliche Urobilinreaktion. Mikroskopisch im Sediment einzelne Leukozyten und Erythrozyten. Hämoglobingehalt 32 pCt.

Magenuntersuchung: Keimfreie HCl. Gesamtazidität 10. Keine Milchsäure.

Krankengeschichte: 22. 6. Widalsche Reaktion + bis zur Verdünnung 1 : 50. — 2. 7. Pat. fiebert konstant, manchmal über 39,0. Der objektive Befund ziemlich unverändert. Erst vom 16. 7. 12 an werden genauere Blutuntersuchungen vorgenommen, deren wichtigste in Tabelle III zusammengestellt sind.

Tabelle III.

Datum	16. 7. 1912	22. 7. 1912	27. 7. 1912	31. 7. 1912
Hämoglobin (Sahli)	14 pCt.	12 pCt.	11 pCt.	9 pCt.
Erythrozyten	474 000	377 000	351 500	315 000
Färbeindex	1,5	1,6	1,5	1,5
Leukozyten	1700	1260	3500	2500
neutrophile Leukozyten	31,5 pCt.	53,0 pCt.	41,0 pCt.	31,3 pCt.
eosinophile „	0	0	0	0
Lymphozyten	65,0 pCt.	45,0 pCt.	57,5 pCt.	64,7 pCt.
gr. Mono- u. Uebergangsf.	3,5 „	2,0 „	1,5 „	4,0 „
Mastzellen	0	0	0	0
Megaloblasten	30 pro cmm	—	50 pro ccm	40 pro cmm
Normoblasten	60 „ „	—	150 „ „	25 „ „
polychromatoph. Erythroz.	380 „ „	190 pro cmm	1870 „ „	500 „ „
basoph. granulierte „	510 „ „	560 „ „	1270 „ „	350 „ „
azurgranulierte „	100 „ „	20 „ „	—	—
Erythroz. mit Jollykörpern	70 „ „	15 „ „	—	20 pro cmm

Weitere Bemerkungen: Bei allen Untersuchungen ausgesprochene Anisozytose mit Vorwiegen der Megalozyten, ferner deutliche Poikilozytose. Die polynukleären Neutrophilen zum Teil auffällig gross und mit einer grossen Zahl von Kernstücken (bis 8)!

22. 7. Ophthalmoskopie: Augenhintergrund beiderseits durch zahlreiche Hämorrhagien dunkel gefärbt, von denen sich die ebenfalls mit Blutungen durchsetzte Papille kaum abhebt. Zwischen den Blutungen sieht man ganz kleine weisse Fleckchen von unregelmässiger Begrenzung.

2. 8. Pat. hat bis gestern immer hoch gefiebert. Die letzten 2 Tage war sie völlig unklar. Exitus letalis 5 Uhr a. m.

Sektion am 2. 8. 12. Blutungen in die weichen Hirnhäute. Erweichungsherd im linken Okzipitallappen. Herz zeigt makroskopisch keine Fettdegeneration und hat einen gelbbräunlichen Farbenton. Lungen ohne Besonderheiten. Hilusdrüsen vergrössert, zum grössten Teil in eine gelbliche, käsige Masse umgewandelt. Milz vergrössert (16:10:6). Auf der Oberfläche treten mehrere teils hellgelbe, teils hellrote Knoten von etwa Erbsen- bis Haselnussgrösse hervor. Auf dem Durchschnitt ist die dunkelrote Pulpa scharf abzuscheiden von diesen runden Knoten, die zum Teil deutlich käsig beschaffen sind. Leber zeigt einen braungelblichen Farbenton, in der Gallenblase einige Bilirubinkalksteine. Parenchymatöse Nephritis. Knochenmark der langen Röhrenknochen fällt auf durch seine tiefrote Färbung; nur wenige Stellen sind noch gelblich gefärbt. Ausgedehnte Retinalblutungen.

Mikroskopische Untersuchung: Leber zeigt eine Unmenge von miliaren Tuberkeln mit verkästem Zentrum und mässig viel Riesenzellen. Ausgedehnte Fettinfiltration der Leberzellen; dieselben enthalten stellenweise sehr viel körniges, braungelbes Pigment. In der

Milz eine Menge von mächtigen, über kirschkerngrossen Tuberkeln mit ausgedehnter Verkäsung und ziemlich viel Riesenzellen. Retikulum der Milz nicht verdickt. Follikel zum Teil hochgradig atrophisch, gegen die Pulpa aber überall scharf abgegrenzt. In letzterer an einigen Stellen Ablagerung von grobkörnigem, goldgelbem Pigment. Die Pulpa selbst besteht, abgesehen von den Pulpaelementen aus einer Unmenge von Erythrozyten (zum Teil polychromatophil), in welchen eingestreut einzelne kernhaltige rote Blutkörperchen sich finden. Neutrophile und eosinophile Zellen nur ganz vereinzelt, letztere vor allem in den Randpartien der Follikel, nirgends grössere Anhäufungen dieser beiden Zellformen. An einzelnen Stellen, vor allem anscheinend in der Umgebung grösserer Tuberkel eine Unmenge von grossen Erythrozytophagen. Pigmenthaltige Zellen sehr spärlich.

Knochenmark (Femur) mit ziemlich spärlichen Fettgewebsmaschen. Mässig viel Erythrozyten, sehr viel Erythroblasten (und zwar zum Teil ausgesprochene Myeloblasten), Kerne derselben zum Teil karyorrhektisch. Die an Zahl überwiegende Zellform aber sind die neutrophilen Leuko- und Myelozyten, die in grösseren Gruppen beieinander liegen. Daneben finden sich auch ziemlich viel einkernige Zellen mit grossem blasigem Kern und basophilem Plasma (wohl Myeloblasten). Eosinophile ziemlich spärlich, an einzelnen Stellen überhaupt völlig fehlend. Erythrozytophagen und Pigmentzellen ganz vereinzelt, ebenso Knochenmarkzellen.

Nieren: Einzelne Glomeruli vollständig verödet, in anderen Exsudat im Kapselraum. In den gewundenen Harnkanälchen Zylinderepithelien zum Teil losgelöst, mit schwach oder gar nicht färbbarem Kern. Ablagerung von feinkörnigem gelbbräunlichem Pigment in den Epithelien der gewundenen Harnkanälchen sehr gering, in denjenigen der geraden Harnkanälchen viel stärker. An einzelnen Stellen kleinzellige Infiltration.

Es handelt sich also in vorliegender Beobachtung um einen Fall von perniziöser Anämie, der klinisch konstant über Wochen hin mit hohem Fieber (über 39°) einherging. Bei der Sektion fand sich eine grossknotige Tuberkulose der Milz, Milirtuberkulose der Leber (Verschleppung auf dem Wege der Vena lienalis?) sowie eine ausgedehnte

käsige Lymphdrüsentuberkulose vor allem der tracheobronchialen Lymphdrüsen. Es ist nun auch in diesem Fall wieder die Frage zu beantworten, ob die tuberkulöse Erkrankung die Entwicklung einer schweren Anämie mit einem symptomatischen Perniziosa-Blutbild verursacht hat, oder ob beide Krankheiten mehr zufällig miteinander kombiniert sind.

Es ist nun gar keine Frage, dass eine tuberkulöse Erkrankung zu einer schweren Anämie führen kann und zwar handelt es sich dabei wenigstens in einem Teil der Fälle ohne Zweifel um hämolytische Anämien, wie ich das selber (12) in einem Fall nachgewiesen zu haben glaube, wie dies aber auch aus den Fällen von Léon-Kindberg et May (13) und Labbé Marcel (14) hervorgeht. Dabei ist es sehr wahrscheinlich, dass zum Zustandekommen der hämolytischen Anämie die tuberkulöse Erkrankung allein nicht genügt, sondern dass dabei auch noch die spezielle Lokalisation der tuberkulösen Veränderungen eine gewisse Rolle spielt. In diesem Sinne scheint mir auch der histologische Befund zu sprechen, indem sich in der Milz, vor allem in der nächsten Umgebung der grösseren Tuberkel massenhaft Erythrozytophagen finden.

Auch die zeitlichen Verhältnisse der ganzen Erkrankung scheinen mir nicht gegen die Abhängigkeit der Anämie von der tuberkulösen Infektion zu sprechen. Wie aus der Anamnese hervorgeht, ist die Patientin ca. 10 Monate ante exitum an Erbrechen und Durchfall erkrankt, Erscheinungen, die sich aber schon nach kurzer Zeit wieder zurückgebildet hatten, so dass Patientin wieder arbeiten konnte. Erst 3 Monate vor dem Tode wurde sie zunehmend schwächer und erst damals trat Gelbfärbung des Gesichtes auf. Wir können also mit ziemlicher Sicherheit annehmen, dass erst zu dieser Zeit stärkere hämolytische Vorgänge stattgefunden haben, dass also die Erscheinungen der schweren Anämie höchstens 3 Monate lang bestanden haben. Nun ist es aber auf Grund des anatomischen Befundes wohl zweifellos, dass sowohl die Drüsen- wie die grossknotige Milztuberkulose (Knoten- bis Kirschgrösse!) aller Wahrscheinlichkeit nach schon älteren Datums sind, so dass also letzteres die primäre, die perniziöse Anämie aber die zeitlich nachfolgende, sekundäre Erkrankung sein muss. Ganz unwahrscheinlich ist es, dass der Zusammenhang gerade der umgekehrte wäre, dass die Tuberkulose sich deshalb so mächtig entwickeln konnte, weil die Widerstandskraft des Körpers gegen die Ausbreitung derselben durch die perniziöse Anämie herabgesetzt war. Denn dann müssten wir bei der Sektion bei der im späteren Alter doch fast allgemeinen Infektion mit Tuberkulose viel häufiger ein gleichzeitiges Vorkommen von perniziöser Anämie und manifester Tuberkulose vorfinden. Gegen die zuerst angeführte Annahme spricht dagegen die Seltenheit dieser Kombination nicht, da ja, wie in der Einleitung bemerkt, für die Entwickelung der perniziösen Anämie wahrscheinlich immer mehrere Vorbedingungen gleichzeitig erfüllt sein müssen.



IV. Perniziöse Anämie im Senium.

In fast auffallender Weise haben sich in der letzten Zeit die Beobachtungen von perniziöser Anämie im Senium gehäuft. Wurde ursprünglich angenommen, dass die perniziöse Anämie eine Krankheit vorwiegend des mittleren Lebensalters sei, so müssen wir heute gestehen, dass wir eine obere Altersgrenze überhaupt nicht aufstellen können.

Naegeli (15) (Lehrb.) hat z. B. einen Fall von perniziöser Anämie im Alter von 74 Jahren beobachtet, Türk (3) einen solchen im Alter von 70 Jahren. Naunyn (15) schreibt, dass perniziöse Anämie jenseits des 70. Altersjahres nichts allzu seltenes sei und ebenso äussert sich Grawitz (16). Doch muss hierzu bemerkt werden, dass gerade die Angaben des letztgenannten Autors nicht mit Sicherheit in diesem Zusammenhang verwendet werden können, da die Grawitzsche Auffassung der perniziösen Anämie, vor allem in bezug auf das für die Diagnose den Ausschlag gebende Blutbild sich mit der, zur Zeit wohl allgemein akzeptierten Auffassung, die auch der vorliegenden Arbeit als Grundlage dient, nicht deckt.

Ich selber hatte im Verlauf der letzten 2 Jahre Gelegenheit, 2 Fälle von perniziöser Anämie im Senium zu beobachten, deren Krankengeschichte ich vorerst kurz anführen möchte.

5. Kr. M., Frau, 72 Jahre, augenommen 20. 2. 12.

Anamnese: Pat. will bis jetzt nie ernstlich krank gewesen sein. Das jetzige Leiden begann vor 4 Wochen mit allgemeiner Schwäche. Zeitweise sei Pat. seitdem verwirrt gewesen. Auch zur Zeit ist sie völlig unklar.

Status praesens: Mittelgrosse Frau von sehr herabgesetztem Ernährungszustand. Muskulatur hochgradig atrophisch, Fettpolster völlig geschwunden. Haut trocken, welk. Keine Oedeme. Pat. ist völlig desorientiert, zeigt starke motorische Unruhe. An der Stirn einige Petechien. Skleren subikterisch verfärbt. Sichtbare Schleimhäute auffällig blass. Thorax starr. Supraklavikulargruben tief eingesunken. Lungen ohne Besonderheit. Herz nicht vergrössert, Herztöne sehr leise, über Spitze und Pulmonalis systolisches blasendes Geräusch. Art. radial. nicht auffällig sklerotisch. Leber im Epigastrium zu fühlen. Sonst Abdomen ohne Besonderheit. Nirgends Lymphdrüsenschwellungen. Urin rotgelb gefärbt, ohne Eiweiss; gibt deutliche Urobilinreaktion.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 18 pCt. Von den kernhaltigen Elementen sind 98,2 pCt. Leukozyten und 1,8 pCt. kernhaltige Erythrozyten (davon sind $^1/_3$ typische Megaloblasten, $^2/_3$ Normoblasten). Von den Leukozyten sind neutrophile 58,4 pCt., eosinophile 0, Lymphozyten 35,8 pCt. Grosse Mono- und Uebergangsformen 5,8 pCt. Die Erythrozyten zeigen deutliche Anisozytose (vorwiegend Megalozyten), wenig Poikilozytose; ziemlich viel polychromatophile, weniger basophil granulierte. Ophthalmoskopisch finden sich einige Augenhintergrundsblutungen.

Krankengeschichte: Pat. wird immer mehr benommen und kollabiert zusehends.

24. 2. 12 Exitus letalis.

Sektionsbefund: Starke Arteriosklerose der Zerebralgefässe. Herzmuskulatur fettig degeneriert. Lungen: beide Unterlappen hypostatisch. Milz klein, derb,



Farbe: braunrot. Leber siderotisch. Allgemeine hochgradige Anämie. Femurknochenmark himbeerfarben.

Mikroskopischer Befund: Leber zeigt mässige Fettinfiltration. Leber- und Kupffersche Sternzellen sehr reich an feinkörnigem Pigment. Nirgends myeloide Umwandlung. Milz: Retikulum mächtig verdickt, Follikel deutlich, zum grössten Teil atrophisch. Reichlicher Gehalt an grobkörnigem, goldgelbem Pigment. Pulpa enthält viel Erythrozyten und Erythroblasten. Daneben finden sich ziemlich viel eosinophile und wenig neutrophile Zellen. Erythrozytophagen nur wenige. Nieren: Geringer Grad von chronischer interstitieller und parenchymatöser Nephritis. Gehalt der Nierenepithelien an feinkörnigem Pigment sehr gering. Knochenmark (Femur): wenig Fettmaschen, im Gewebe viel Erythrozyten, viel Normo- und Megaloblasten. Stellenweise ganze Ansammlungen von neutrophilen Zellen. Eosinophile mässig viel. Ganz wenig Pigment. Gar keine Knochenmarksriesenzellen.

6. R. Fr., 71 J., aufgenommen 5. 2. 13.

Anamnese: Vor 45 Jahren Malaria, sonst stets gesund. Das jetzige Leiden begann vor 3 Wochen mit Gefühl allgemeiner Schwäche. Nach und nach trat Oedem an den Beinen auf und es gesellte sich Atemnot hinzu, zugleich stellten sich auch Diarrhöen ein, so dass sich Pat. ins Spitäl aufnehmen liess.

Status praesens: Mittelgrosser Mann von sehr reduziertem Ernährungszustand. Muskulatur hochgradig atrophisch, Fettpolster völlig geschwunden. Haut von blasser Farbe, im Gesicht mit einem leichten Stich ins Gelbliche. Leichte Oedeme an beiden Unterextremitäten. Sensorium frei. Lungen, Herz, Abdominalorgane ohne Besonderheit. Im Urin kein Eiweiss, kein Zucker. Deutliche Urobilinreaktion. Temp. 37°. Blutuntersuchungen siehe Tabelle IV.

Tabelle IV.

Datum	7. 2. 1913	15. 3. 1913	9. 4. 1913	21. 4. 1913
Hämoglobin (Sahli) .	42 pCt.	28 pCt.	16 pCt.	12 pCt.
Erythrozyten	2 043 000	981 000	627 000	522 000
Färbeindex	1,03	1,4	1,3	1,1
Leukozyten	1720	1360	1500	3030
neutrophile L. . .	72,7 pCt.	55,4 pCt.	61,5 pCt.	60,2 pCt. [1])
eosinophile „ . .	0,3 „	2,2 „	0,5 „	—
Lymphozyten . . .	21,4 „	36,6 „	36,3 „	31,5 pCt.
grosse Mono- und Uebergangsf. . .	5,3 „	5,8 „	1,7 „	8,3 „
Mastzellen	0,3 „	—	—	—
Megaloblasten . . .	vereinzelte	vereinzelte	vereinzelte	230 pro cmm
Normoblasten . . .	keine	„	ca. 20 pro cmm	1520 „ „
Bemerkungen:	Anisozytose mit viel Megalozyten. Wenig Polychromatophilie		polychromat. 260 pro cmm basophil. granul. 140 pro cmm	

1) Davon 0,5 pCt. neutrophile Myelozyten.

Krankengeschichte: 6. 2. Liquor. Kal. arsenicosi. 13. 2. Oedem durch Diuretingaben verschwunden.

Probefrühstück: Freie HCl 0, Gesamtazidität 30.

14. 3. Pat. erscheint hier und da somnolent. Klagt über Brennen im Mund. Es findet sich eine leichte Stomatitis ulcerosa. — 20. 3. Pat. wird immer schwächer und anämischer; mächtige Oedeme an beiden Unterextremitäten.

2. 4. Ophthalmoskopie: Am Augenhintergrund beiderseits ausgedehnte Retinalblutungen sowie weisse Degenerationsherdchen. — 21. 4. Exitus letalis. Im Blutbild prämortale Erythroblastenaussaat.



Obduktionsbefund: 22. 4. 13. Gehirn mit zahlreichen punktförmigen Blutungen. Beidseitige Pleuritis sero-fibrinosa. Fettige Degeneration des Herzmuskels. Leber siderotisch. Allgemeine Anämie. Knochenmark des Femur himbeergeléeartig.

Mikroskopische Untersuchung: Knochenmark: In den Ausstrichpräparaten von Femur, Rippe und Sternum viel neutrophile Myelo- und Leukozyten, wenig Eosinophile, Megalo- und Normoblasten reichlich, letztere zum Teil mit karyorrhektischem Kern.

Schnittpräparat: Spärliche Fettgewebsmaschen. Viel Megalo- und Normoblasten, letztere zum Teil mit karyorrhektischem Kern. Die weissen Blutkörperchen sind in der Hauptsache neutrophile Myelo- und Leukozyten; mässig viel Myeloblasten. Eosinophile im allgemeinen spärlich; an einzelnen Stellen, jedoch in grösseren Haufen zusammenliegend. Wenig Pigment; Vereinzelte Knochenmarksriesenzellen.

Leber: Parenchymzellen sehr reich an feinkörnigem Pigment. Nirgends myeloide Umwandlung.

Milz: Follikel gut erhalten; sehr geringe Pigmentanhäufung. Pulpa reich an Erythrozyten und Erythroblasten; daneben auch viel Lymphozyten. Wenig Erythrozytophagen.

Nieren: Parenchymatöse und chronische interstitielle Nephritis. Sehr wenig Pigmentablagerung in den Nierenepithelien.

Ueberblicken wir die beiden angeführten Beobachtungen, so müssen wir vor allem feststellen, dass in beiden Fällen rein klinisch das Bild einer schweren Kachexie mit völligem Schwund des Fettpolsters, Atrophie der Muskulatur usw. vorlag, sodass beide Patienten rein klinisch den Eindruck der Karzinomkachexie machten, wie dies auch Türk (3) für seinen Fall beschreibt. Erst vermittelst der Blutuntersuchung gelang es, die Natur der Erkrankung mit Sicherheit festzustellen, während gewöhnlich doch die Diagnose der perniziösen Anämie schon rein klinisch mit ziemlicher Sicherheit gestellt werden kann.

Bei der ganzen Fragestellung, welche der vorliegenden Arbeit zu Grunde liegt, ist auch für diese Fälle wieder zu untersuchen, ob Senium und perniziöse Anämie mehr zufällig neben einander sich finden oder ob das Senium ebenfalls als direkte Ursache, bzw. als auslösender Teilfaktor für die Entwicklung einer perniziösen Anämie in Betracht kommt.

Mehr oder weniger müssen wir also wiederum das Augenmerk darauf richten, ob das Senium an sich häufig von Anämie begleitet ist. Genauere Zahlen über die Blutzusammensetzung im Senium verdanken wir vor allem Grawitz (17) und zwar zeigte sich bei seinen Untersuchungen, dass die Zahl der roten Blutkörperchen, der Hämoglobingehalt und das spezifische Gewicht des Blutes in gleichsinniger Weise bei gesunden Greisen normale und leicht übernormale Werte ergeben. Insoweit kann ich wenigstens in einem Teil meiner Fälle die Resultate von Grawitz bestätigen. Im Gegensatz zu diesem Autor konnte ich aber in allen Fällen basophil granulierte und polychromatophile Erythrozyten (s. spez. Fall V der Tabelle V), wenn auch nur in geringer Zahl nachweisen, ein Befund, der darauf hinzudeuten scheint, dass doch wohl im Senium die Blutregeneration eine etwas über die Norm verstärkte ist.

Tabelle V.

Name u. Alter	I. Br., 70 Jahre.		II. Sch., 86 Jahre.	III. Fr. W., 73 Jahre.	IV. Fr. Z., 73 Jahre.	V. Fr. O., 77 Jahre.
Diagnose	Polyarthritis chron. deform. Marasmus senilis.		Encephalomalacia vet. Marasmus sen.	Marasmus senilis.	Marasmus senilis.	Dementia sen. Marasmus lev.
	18. 8.	29. 8.				
Hämoglobingehalt	46 pCt.	52 pCt.	55 pCt.	47 pCt.	50 pCt.	81 pCt.
Erythrozyten	2 028 000	2 674 000	3 498 000	2 606 000	3 554 000	5 052 000
Färbeindex	1,1	1,0	0,8	0,9	0,7	0,8
Leukozyten	4260	3740	7620	7800	10 680	4280
neutrophile L.	59,4 pCt.	59,2 pCt.	84,2 pCt.	83,4 pCt.	75,2 pCt.	47,4 pCt.
eosinophile „	2,2 „	4,8 „	0,2 „	0,5 „	0,6 „	3,0 „
Lymphozyten	32,8 „	29,0 „	10,8 „	10,6 „	16,0 „	42,2 „
grosse Mono- u. Uebergangsf.	5,5 „	6,5 „	4,8 „	5,3 „	8,0 „	7,0 „
Mastzellen	0,1 „	0,5 „	—	0,2 „	0,2 „	0,4 „
polychromat. E.	150 pro cmm	vorhanden	80 pro cmm	880 pro cmm	290 pro cmm	495 pro cmm
basoph. gran. „	35 „ „	„	2080 „ „	1370 „ „	720 „ „	85 „ „
kernhaltige „	10 „ „	5—10	—	0 „ „	0 „ „	0 „ „
Erythrozyten mit Jollykörpern	40 „ „	vorhanden	—	15 „ „	—	35 „ „
Bemerkungen	Anisozytose mit ziemlich viel Mikro- u. Megalozyten		Leichte Anisozytose	wie II.		

Von einer ganzen Anzahl von Fällen aber, deren klinische Diagnose auf Marasmus senilis lautete (genauere Diagnose s. Tabelle V) und bei denen allen zur Zeit der Blutuntersuchung weder eine Infektionskrankheit noch die Zeichen eines malignen Tumors nachzuweisen waren, fand sich, wie Tabelle V zeigt, eine mehr oder weniger ausgesprochene Anämie.

Aus den mitgeteilten Fällen darf wohl mit Recht gefolgert werden, dass wenigstens die Beobachtungen von klinisch deutlichem Marasmus senilis von Anämie begleitet sind und zwar handelt es sich dabei um Anämien mit wenig oder nicht herabgesetztem Färbeindex und den ausgesprochenen Zeichen der pathologischen Knochenmarksregeneration. Die Fälle II und IV zeigen mehr den Typus der sekundären Anämie (leicht herabgesetzter Färbeindex, Vermehrung der Neutrophilien, Verminderung der Lymphozyten). Dagegen bietet Fall I ein Blutbild dar, das sich mehr dem der perniziösen Anämie nähert, wenn es auch nicht vollständig mit demselben identisch ist (nicht viel Megalozyten, keine Megaloblasten, viel Eosinophile). Gerade von der Beobachtung 1 zur ausgesprochenen perniziösen Anämie scheint es mir wenigstens morphologisch nur ein kleiner Schritt zu sein. Allerdings muss dazu bemerkt werden, dass in dem Falle I klinisch keine sicheren Anhaltspunkte für vermehrten Bluttuntergang bestanden (Urobilinurie ganz gering, kein Ikterus), wie dies auch für die anderen Fälle zutrifft. Es fehlt also hier der Schlussstein in der Beweisführung, der Nachweis, dass es sich bei der einfachen senilen Anämie ebenfalls um eine solche hämolytischer Natur handelt. Wir müssen uns also damit begnügen, in der Hauptsache auf die mehr oder weniger deutliche blutmorphologische Verwandtschaft der beiden Anämieformen hinzuweisen.

V. Perniziöse Anämie in der Gravidität.

Dass perniziöse Anämie durch eine Gravidität ausgelöst werden kann, muss zurzeit wohl nicht mehr des Näheren ausgeführt und bewiesen werden. Es genügt dazu, auf die jüngst unter Nägelis Leitung erschienene Dissertation von D. Beyer-Gurowitsch (17) hinzuweisen, die das gesamte in der Literatur niedergelegte Material bis 1911 wohl ziemlich lückenlos enthält. Leider fehlen mir selber zurzeit Untersuchungen darüber, ob während der Gravidität schon normaler Weise der im Körper stattfindende Blutzerfall ein vermehrter sei. Doch liessen sich vielleicht einzelne Fälle von Schwangerschaftsikterus am besten mit Hilfe einer solchen Annahme erklären. Auf jeden Fall scheint mir die Beobachtung von Graviditätshämoglobinurie Brauers (18) hierher zu gehören (Frau, bei der jedesmal in der Gravidität Hämoglobinurie und Ikterus aufgetreten ist, was durch Einwirkung von Stoffwechselprodukten der Schwangerschaft auf das Blut erklärt wird; Blutbefunde sind leider nicht angegeben).

Immerhin führe ich den folgenden Fall von perniziöser Anämie in der Gravidität nicht nur deshalb hier an, um an Hand derselben das soeben Ausgeführte noch etwas näher zu erläutern, sondern wegen seines atypischen Blutbefundes, sowie weil auch einige hämatologische Untersuchungen am Kinde der Patientin vorgenommen werden konnten, was, soviel ich aus der Literatur ersehen habe, abgesehen von einer kurzen Notiz bei Grawitz (16), bis jetzt nicht geschehen ist.

7. Frau M. L.[1]), 27 Jahre, aufgenommen in die Kantons-Frauenklinik am 4. 6. 13.

Anamnese: Vater lebt, Mutter an Herzleiden gestorben. Pat. selbst machte mit 18 Jahren eine fieberhafte Krankheit von 2 Monaten Dauer durch, sonst will sie stets gesund gewesen sein. Menses mit 13 Jahren, immer unregelmässig. Die erste Geburt vor etwa $1^1/_2$ Jahren erfolgte spontan, ohne irgend welche Störungen.

Jetzige Schwangerschaft: letzte Menstruation 29. 8. 12. In den ersten 3 Wochen heftiges Erbrechen. In der Folgezeit stellte sich nach und nach grosse Müdigkeit und Schwäche ein. Vor etwa 14 Tagen traten Geschwürchen in der Mundhöhle auf, die keine weiteren Beschwerden verursachten, bald aber gesellten sich schmerzhafte Drüsenschwellungen in der Submaxillargegend beiderseits hinzu.

Status praesens: Hochgradig apathische Patientin von auffallend blassem Aussehen. Die Haut des ganzen Körpers zeigt einen deutlichen Stich ins Gelbliche. Oedematöse Schwellung der Augenlider. Skleren leicht ikterisch verfärbt. Lippenschleimhaut auffällig blass. Intensiver Foetor exore. Auf der Innenfläche der Unterlippen ein längsovales etwa 3 cm breites und $1^1/_2$ cm hohes Geschwür mit gerötetem, etwas erhabenem Rande. Dasselbe ist bedeckt von einem schmutzig weisslichen, gut abstreifbaren Belag. Aehnliche Geschwüre beiderseits an der Wangenschleimhaut. Zahnfleisch etwas geschwollen, auf Druck blutend. Herzdämpfung etwas vergrössert (rechts 1 cm neben dem rechten Sternalrand, Herzspitze die linke Mamillarlinie um

1) Herrn Prof. Wyder, Direktor der kantonalen Frauenklinik, Zürich, möchte ich für die gütige Ueberlassung der Krankengeschichte des vorliegenden Falles auch an dieser Stelle den besten Dank aussprechen.



gut 1 cm überschreitend); über Spitze und Pulmonalis ein ziemlich lautes blasendes systolisches Geräusch. Lungen ohne Besonderheiten.

Abdomen: Grösster Leibesumfang 88 cm. Fundus uteri 2 Querfinger unterhalb des Processus ensiformis. Kindliche Herztöne zu hören, 144 pro Min. Milz nicht sicher zu fühlen. An den Unterextremitäten keine Oedeme. Im Urin Spuren Eiweiss, einzelne hyaline Zylinder. Temp. 37,8. Heftige Durchfälle mit kolikartigen Schmerzen verbunden.

Krankengeschichte: 4. 6. Mundspülen mit H_2O_2. — 5. 6. Wassermannsche Reaktion negativ. — 7. 6. Erste Blutuntersuchung (s. Tabelle VI).

Diagnose: Perniziöse Anämie.

In den Belägen auf den Mundschleimhautgeschwüren keine Soorpilze, keine Diphtheriebazillen nachweisbar. Therapie: Liquor Kali arsenicosi dreimal täglich 20 Tropfen — 10. 6. Keine Veränderung des Zustandes. Pat. immer völlig apathisch, die Ulzerationen der Mundschleimhaut unverändert. Temp. konstant subfebril. Noch immer heftige Durchfälle. — 11. 6. Künstliche Einleitung der Geburt durch Einführen eines weichen Katheters zwischen Uteruswand und Eihäute und Einspritzen von Salizylsäure. Nach $6^1/_2$ Stunden Geburt eines 1700 g schweren Knaben unter sehr geringem Blutverlust. — 13. 6. Immer noch Temp. bis 37,6. Ulzerationen der Mundschleimhaut heilen auffallend schnell. Keine Schmerzen mehr im Munde. Pat. ist nicht mehr apathisch. — 16. 6. Schleimhautulzera geheilt. Oedem im Gesicht verschwunden. Abendtemperatur leicht erhöht, Lochialfluss ohne Besonderheiten. — 26. 6. Keine Diarrhöen mehr. Pat. erholt sich auffallend schnell. Temp. normal. — 5. 7. Probefrühstück. Freie HCl 0. Ges.-Azidität 5. Salzsäuredefizit 36. — 6. 7. Pat. verlässt die Klinik (hat sich seither nicht mehr zur Nachuntersuchung gestellt).

Blutuntersuchungen s. Tabelle VI.

Tabelle VI.

Datum	9. 6.	11. 6.	17. 6.	26. 6.	2. 7.
Hämoglobin	20 pCt.	22 pCt.	28 pCt.	23 pCt.	40 pCt.
Erythrozyten	786 000	—	1 144 000	981 000	1 658 000
Färbeindex	1,3	—	1,2	1,2	1,2
Leukozyten	26 800	38 200	6510	2730	1980
neutroph. Leuk.	67,9 pCt.	72,5 pCt.	69,3 pCt.	72,4 pCt.	44,6 pCt.
„ Myeloz.	6,0 „	5,1 „	8,7 „	—	—
Myeloblasten	0,2 „	—	—	—	—
eosinoph. Leuk.	2,3 „	1,4 pCt.	2,2 pCt.	2,4 pCt.	14,2 pCt.
Lymphozyten	11,8 „	14,0 „	12,7 „	21,2 „	28,8 „
grosse Mono- u. Uebergangsf.	11,8 „	7,0 „	7,1 „	4,0 „	12,4 „
Mastzellen	—	—	—	—	—
Megaloblasten	ca. 110 pro cmm	700 pro cmm	40 pro cmm	40 pro cmm	0
Normoblasten	100 „ „	6200 „ „	190 „ „	250 „ „	ca. 5 pro cmm
Bemerkungen	Viel basophil granulierte und polychromat. sowie rein basophile Erythroz. Aniso- und Poikilozytose. 1 Mitose in 1 Megalobl.	wie 9. 6.	wie 9. 6. (rein basophile Erythrozyten 400 pro cmm)	wie 9. 6.	Immer noch Anisozytose m. viel Megalozyten; wenig Poikiloz. Ziemlich viel basoph. granulierte Erythroz.

Kind der Patientin. 12. 5. Gewicht 1700. Länge 44 cm. Leichtes Oedem beider Unterschenkel. — 22. 6. Immer normale Temperatur. Im Urin einzelne, stark mit Gallenfarbstoff imprägnierte Epithelien und Rundzellen.

Blutbefunde: Nabelschnurblut: Mässig viel kernhaltige Elemente (schätzungsweise ca. 5000), von denselben sind kernhaltige Erythrozyten 63,4 pCt., Leukozyten 36,6 pCt. (neutrophile Leukozyten 44,8 pCt., neutrophile Myelozyten 6,8 pCt.; eosinophile Leukozyten 0,7 pCt.; Lymphozyten 42,7 pCt. Grosse Mononukleäre 5,0 pCt.).



Von 1000 kernhaltigen Erythrozyten sind Normoblasten 970, Megaloblasten 30. Erythrozyten zeigen Aniso- und Poikilozytose. Viel polychromatophile, basophilgranulierte und rein basophile Erythrozyten, zum Teil mit Jollykörpern.

18. 6. Von den kernhaltigen Elementen sind 27,1 pCt. kernhaltige Erythrozyten (nur Normoblasten), 72,9 pCt. Leukozyten (neutrophile Leukozyten 25,0 pCt., neutrophile Myelozyten 3,8 pCt., eosinophile 0,8 pCt., Lymphozyten 66,2 pCt. Grosse Mononukleäre 4,2 pCt.), Erythrozyten wie 12. 6., nur die jugendlichen Elemente etwas mehr gegen die orthochromatischen Erythrozyten zurücktretend.

8. 7. Hämoglobin 92 pCt., Erythrozyten 3424000, Leukozyten 8920 (neutrophile Leukozyten 38,0 pCt., neutrophile Myelozyten 0,3 pCt., eosinophile 4,9 pCt., Lymphozyten 47,6 pCt., grosse Mononukleäre 9,2pCt.), keine kernhaltigen Erythrozyten mehr, noch mässig viel polychromatische, wenig basophilgranulierte.

Die Krankheit der Mutter zeigte einige wichtige Besonderheiten, die ich nochmals kurz zusammenstellen möchte. Zur Zeit der Gravidität war sie hochgradig anämisch, wobei die Hautfarbe jedoch einen deutlich ikterischen Ton zeigte und ferner ein fast allgemeines leichtes Hautödem zu erkennen war; daneben fand sich eine ausgedehnte Stomatitis ulcerosa mit mächtigen Geschwüren an beiden Wangen und an der Unterlippe, sowie hämatologisch eine hochgradige neutrophile Hyperleukozytose (mit Auftreten von viel neutrophilen Myelozyten im kreisenden Blute) mit wenigstens relativer Verminderung der Lymphozyten. Daneben ist das erythrozytäre Blutbild vollständig dasjenige der perniziösen Anämie, dem sich dann einige Zeit nach der Geburt auch Leukopenie mit leichter relativer Lymphozytose hinzugesellt.

Wie ist nun in diesem Fall die anfängliche neutrophile Hyperleukozytose aufzufassen? Handelt es sich ähnlich, wie in dem Falle von Meyer-Rüegg (19) einfach um eine Kombination mit einer Sepsis oder liegt es in der Eigenartigkeit des auslösenden Faktors, dass ein solch atypisches leukozytäres Blutbild sich zeigte.

Es wäre nun sehr wohl denkbar, dass die äusserst hochgradige Stomatitis ulcerosa, die das Eindringen von Bakterien in den Körper in hohem Masse ermöglichte, zum Auftreten der Hyperleukozytose geführt hat. Dafür spricht, dass parallel der Besserung resp. Heilung der Mundaffektion das leukozytäre Blutbild sich immer mehr dem für die perniziöse Anämie typischen (allerdings abgesehen von der auch bei der letzten Untersuchung noch bestehenden Eosinophilie) genähert hat. Diese Auffassung wäre dann ein Beweis dafür, dass, wenigstens im vorliegenden Falle, trotz des Bestehens einer perniziösen Anämie keine Insuffizienz des myeloischen Systems bestanden hat. Immerhin scheint mir auch noch eine andere Auffassung möglich. Sieht man nämlich die Literatur über perniziöse Anämie in der Gravidität durch, so ist zu konstatieren, dass in einem grossen Teil der Fälle ebenfalls die Neutrophilen, aber nicht die Lymphozyten vermehrt sind (z. B. den Fall 7 der Arbeit von Beyer-Gurowitsch usw.). Es könnte also ebensogut in der speziellen Wirkung des auslösenden Momentes auf den Organismus liegen, dass ein solch atypisches leukozytäres Blutbild zustande kommen kann.

Einer kurzen Besprechung möchte ich auch noch die Stomatitis ulcerosa der Patientin unterziehen. Dieselbe bildet einen etwas ungewöhnlichen Befund bei der perniziösen Anämie. Allerdings kommen ja



leichte, der Stomatitis aphthosa ähnliche Mundveränderungen nicht allzu selten vor und auch wir konnten sie schon mehrmals nachweisen. Wahrscheinlich steht in unserer Beobachtung die Stomatitis ulcerosa in einem ganz ähnlichen Zusammenhang mit der perniziösen Anämie, nur waren die Veränderungen, sei es infolge sehr verminderter Widerstandsfähigkeit des Körpers, sei es infolge einer spezifischen Wirkung des auslösenden Momentes auf die Mundschleimhaut, in viel höherem Grade entwickelt.

Endlich müssen auch noch die Blutuntersuchungen beim Kind kurz berücksichtigt werden. Dieselben zeigten, im Gegensatz zu der Beobachtung von Grawitz, dass auch bei ihm, im peripheren Blute die Zeichen der hochgradigsten pathologischen Blutregeneration vorhanden waren. Es fanden sich sehr viel kernhaltige Erythrozyten, ferner basophilgranulierte und polychromatophile, und zwar in einem viel höheren Masse, als dies beim normalen Neugeborenen der Fall ist. Dieses Verhalten kann eventuell davon herrühren, dass die bei der Mutter eine perniziöse Anämie auslösende Noxe auch auf das Kind eingewirkt hat. Ebensogut kann aber die Ursache auch darin liegen, dass infolge der hochgradigen Anämie der Mutter die O-Zufuhr zur Plazenta eine nur ungenügende war, wodurch infolge des O-Mangels pathologische Blutregeneration beim Kinde entstand. Die ziemlich schnelle Rückkehr des Blutbefundes zur Norm lässt sich bei beiden Annahmen verstehen.

Zusammenfassnng.

Auf Grund klinischer und anatomischer Untersuchungen wurde der Versuch gemacht, einige der für die Entstehung einer perniziösen Anämie wichtigen Faktoren zusammenzustellen. Als erstes wurde an Hand eines selbst beobachteten Beispiels darauf hingewiesen, dass die Fälle von familiärem Auftreten dieser Krankheit sich am besten durch die Annahme einer individuellen Disposition erklären lassen. Durch weitere Beobachtungen wurde zu zeigen versucht, dass zu den, unter Umständen eine symptomatische perniziöse Anämie auslösenden Teilursachen unter anderen Lymphdrüsen- plus Milztuberkulose, Leberzirrhose und endlich wahrscheinlich auch das Senium gehören. Die letzte Beobachtung endlich betraf eine perniziöse Anämie in der Gravidität, die, wie auch mehrere Fälle der Literatur insofern ein atypisches Blutbild aufwies, als neben der typischen megalozytischen Anämie eine ziemlich hochgradige neutrophile Hyperleukozytose bestand.

Literatur.

1) Eichhorst, Monographie. Leipzig 1878 u. Eulenburgs Realenzyklopädie. 1911. Bd. 11. — 2) Pappenheim, Fol. haematol. Bd. 14. H. 3 u. Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 30. — 3) Türk, Vorlesungen über klinische Hämatologie. Wien 1912. Bd. 2. 2. — 4) Schaumann, Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 26.



— 5) Roth, Zur Frage des Ictère hémolysinique. Deutsches Arch. f. klin. Medizin. Bd. 110. — 6) Weill, L'anémie pernic. familiale. Soc. méd. des hôp. 25.11.10. — 7) Willson, Journ. of the Amer. med. Assoc. 1912. Bd. 59. Ref. Kongr.-Zentralbl. Bd. 3. S. 140. — 8) Morawitz, Einige neuere Anschauungen über Blutregeneration. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 11. — 9) M. B. Schmidt, Verhandlungen d. deutschen pathol. Gesellsch. 1912. — 10) Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 2. Aufl. — 11) Tallay, Anémie du type pernicieuse et cirrhose hépatique. (Journ. of Americ. med. Assoc. 3. 10. 08.) Ref. Arch. des mal. du coeur etc. Bd. 1. p. 723. — 12) Roth, Blutbefund bei einem Fall von subakuter Miliartuberkulose. Diese Zeitschr. Bd. 78. — 13) Léon-Kindberg et May, Arch. de méd. 1912. Bd. 24. Ref. Kongr.-Zentralbl. Bd. 2. — 14) Labbé Marcel, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. 1912. Bd. 28. Ref. Kongr.-Zentralbl. Bd. 4. — 15) Naunyn, Allg. Pathol. u. Therapie in Schwalbe, Lehrbuch d. Greisenkrankheiten. Stuttgart 1909. — 16) Grawitz, Krankheiten des Blutes. Ebenda. Ferner Klin. Pathologie des Blutes. 1911. — 17) Beyer-Gurowitsch, Ueber perniziöse Anämie in Gravidität und Puerper. Inaug.-Diss. Zürich 1912. — 18) Brauer, Münchner med. Wochenschr. 1902. Nr. 20. — 19) Meyer-Rüegg, Perniziöse Anämie im Wochenbett, kompliziert mit septischer Infektion. Zentralbl. f. Gynäkol. Bd. 30. Nr. 34. — 20) Sinkler u. Eshner, Amer. Journ. of med. scienc. 1896. Bd. 2. S. 287. — 21) Schüpbach, Ueber perniziöse Anämie in Schwangerschaft und Wochenbett. Korr.-Bl. f. Schweizer Aerzte. 1913. S. 1535.

XVI.

Aus der inneren Abteilung des Augusta-Hospitals in Berlin
(dir. Arzt: Geh.-Rat Prof. Dr. Ewald).

Ein Beitrag zur Zuckerbestimmung im Blute.

Von

G. Dorner,

Assistent am Hospital.

(Mit 1 Textfigur.)

In den letzten Jahren ist die Frage des Gehaltes des Blutes an Zucker und seine Bedeutung bei verschiedenen Krankheiten in zahlreichen Arbeiten behandelt und die Methoden zur Bestimmung kleiner Zuckermengen sorgfältig ausgearbeitet worden. Je nach den angewandten Methoden waren nun die Resultate etwas wechselnd, und besonders die verhältnismässig am schnellsten zum Ziele führenden Bestimmungen, wozu die kolorimetrischen Methoden zählen, ergaben teils zu hohe, teils nicht zuverlässige Werte. Da die Blutzuckerbestimmungen doch ihren Hauptwert nach wie vor bei der Zuckerkrankheit haben, denn hier wird durch diese Untersuchung unser therapeutisches und prognostisches Handeln sehr gefördert, habe ich hauptsächlich bei den im letzten Jahre ins Augusta-Hospital aufgenommenen Zuckerkranken einige vergleichende Untersuchungen nach 3 Methoden angestellt, die doch zu einem ziemlich befriedigenden Ergebnis geführt haben. Da für praktische Zwecke und tägliche Untersuchungen die am wenigsten Zeit und den geringsten Apparat in Anspruch nehmenden Methoden, die zugleich einigermassen exakte Werte erzielen, wünschenswert sind, wählte ich erstens auf Anregung von Herrn Geheimrat Ewald die kolorimetrische Methode von Reicher und Stein (1), zweitens die etwas kompliziertere titrimetrische Methode von Bertrand (3), modifiziert nach Möckel und Frank (4), und drittens ein von mir selbst nach dem Prinzip der Pavyschen (5) Methode für geringe Blutmengen modifiziertes Verfahren. Auch die kolorimetrische Methode von Forschbach und Severin (6) wurde anfangs mit in den Rahmen unserer Untersuchung gezogen, aber äusserlicher Schwierigkeiten wegen später nicht mehr verwandt, sodass wir keine exakten Erfahrungen darüber sammeln konnten.

Das Blut wurde den Patienten morgens nüchtern aus der Armvene entnommen, mit Fluornatriumpulver ungerinnbar gemacht, und sofort nach Michaelis und Rona (2) enteiweisst, dabei in graduierten



Röhrchen auf das 10fache verdünnt. Zum Ausfällen des Eisenhydroxyds bedienten wir uns mit Reicher und Stein einer konzentrierten Kaliumsulfatlösung und erhielten fast stets sofort ein klares Filtrat, doch kann ebenso gut das in neuester Zeit empfohlene Mononatriumphosphat [Schirokauer (7)], wie es Rolly und Oppermann (8) anwenden, als Katalysator gewählt werden. Es ist zweifellos besser, immer nur 2 ccm Blut auf einmal zu enteiweissen, und dieses Verfahren rasch zu wiederholen und das Filter immer wieder zu füllen, als grössere Mengen, etwa 10 oder 20 ccm zusammen nach Michaelis und Rona zu behandeln, da man im letzteren Falle sehr häufig noch die Prozedur wiederholen muss. Nach der Ausfällung wird filtriert oder zentrifugiert und das vollkommen eiweissfreie (geprüft mit Sulfosalicylsäure) Filtrat zur Bestimmung verwandt. Fast stets bestimmten wir den Zuckergehalt des Gesamtblutes, was nach den Untersuchungen von Möckel und Frank (4), Rolly und Oppermann (8) völlig ausreichend ist, während Tachau (9), Hagelberg (10), Schirokauer u. a. die Untersuchung des Serums allein für wertvoller halten.

Die Bestimmung nach Reicher und Stein gestaltete sich folgendermassen: In ein graduiertes, mit eingeschliffenem Stopfen versehenes Reagensglas wurden 10 ccm konzentrierte Schwefelsäure, eine α Naphtholtablette 0,05 g (Riedel-Berlin) und darüber 2 ccm Blutfiltrat geschichtet, dann das Gläschen schnell herumgeschwungen, wobei eine gleichmässige Mischung und Erhitzung der Flüssigkeit mit Rotviolettfärbung eintrat, eventuell noch etwas gemischt durch Umschwenken, abkühlen gelassen, auf 20 ccm mit Schwefelsäure aufgefüllt und im Pleschschen Keilkolorimeter[1]) mit einer genau ebenso, nur statt mit 2 ccm Blutfiltrat mit 2 ccm $^1/_{50}$ proz. Traubenzucker hergestellten Schwefelsäure-αNaphthollösung verglichen. Wir hielten uns dafür eine 1 proz. von reinstem Traubenzucker Merck in destilliertem Wasser hergestellte Lösung vorrätig, die anfangs auf 96° erhitzt worden war (ohne Zusatz von Zinksulfat, wie Reicher und Stein empfehlen) und wovon jedesmal 2 ccm auf 100 ccm mit Wasser aufgefüllt wurden. Diese 1 proz. Lösung, sorgfältig verschlossen, ist absolut haltbar im Gegensatz zu der anfangs von uns mit 10 pCt. Zinksulfat bereiteten Lösung, da bekanntermassen absolut reine Traubenzuckerlösung, wenn keine stickstoffhaltigen Substanzen zugegen sind, nicht vergären kann. Die Berechnung erfolgte nach den für die kolorimetrischen Bestimmungen allgemein gültigen Regeln, d. h. die Schichtdicke ist umgekehrt proportional der Konzentration oder Färbungsintensität. Ein Bedenken, das von den verschiedensten Seiten [Forschbach und Severin (6), Frank (11)] gegen die Methode von

1) Dieses war uns von Herrn Prof. Plesch in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt, wofür wir an dieser Stelle unseren besten Dank zum Ausdruck bringen.



Reicher und Stein vorgebracht ist, nämlich, dass häufig die Farbennüancen der beiden Lösungen ungleich sind, können wir nur bestätigen, denn auch bei absolut eiweissfreiem Blutfiltrat wird die Farblösung häufig gelbrot oder hellrot statt violettrot, hauptsächlich wenn das Blut nur geringe Mengen Zucker enthält, etwa unter 0,09 pCt., und damit die kolorimetrische Ablesung unsicher, doch zeigen die vergleichenden Untersuchungen, dass auch, wenn man nur auf Helligkeitsdifferenzen einstellt, das Verfahren ziemlich ähnliche Resultate gibt, wie eines der titrimetrischen.

Die Bestimmungen nach Bertrand (3) wurden in der von Möckel und Frank modifizierten Weise vorgenommen, nur bedienten wir uns zum Titrieren statt der angegebenen Permanganatlösung einer 10fach verdünnten, die jedesmal frisch von der Stammlösung hergestellt wurde, nachdem deren Titer neu mit Ammonoxalat bestimmt war. Das Prinzip beruht darauf, dass eine bestimmte Kupfersulfatlösung durch den Blutzucker zu Kupferoxydul reduziert, das ausgeschiedene Kupferoxydul auf einem Asbestfilter gesammelt wird, dann mit schwefelsaurer Eisensulfatlösung dieser Niederschlag wieder aufgelöst und das so entstandene Eisenoxydul (in dem Kupferoxydul äquivalenter Menge) durch Kaliumpermanganat titriert wird. Die Ausrechnung des Zuckergehalts geschieht nach den von den Autoren angegebenen Tabellen. Zu beachten ist besonders, dass alles Kupferoxydul sich vom Filter gelöst hat, sonst werden die Resultate ungenau, und dass die Kupfersulfatlösung vor dem Filtrieren abgekühlt ist.

Die dritte und bei weitem einfachste Methode möchte ich hier etwas genauer ausführen. Sie beruht auf dem von Pavy (27) angegebenen Verfahren der Reduktion einer Kupfersulfatlösung, wobei aber das Kupferoxydul nicht ausfällt, sondern durch Ammoniak in Lösung gehalten wird. Der Endpunkt der Reaktion ist erreicht, wenn die blaue Lösung farblos geworden ist. Die noch in den letzten Jahren vorgenommenen Nachprüfungen der Methode von Kumagava Suto (12) und Takataschi (13) und die von mir selbst im Jaffeschen Laboratorium in Königsberg 1905—1907 gemachten Erfahrungen haben die ausgezeichnete Brauchbarkeit für Urinbestimmungen gezeigt.

10 ccm Pavy-Lösung werden von 5 mg Traubenzucker vollkommen entfärbt, und der Zuckergehalt der zu untersuchenden Lösung soll im allgemeinen nicht unter 0,1 und nicht über 1 pCt. betragen. Für Bestimmung des Blutzuckers mussten wir aber mit verdünnteren Lösungen arbeiten, und eine einfache Ueberlegung zeigt, dass, wenn im enteiweissten Blute der Zuckergehalt, da es aufs 10fache verdünnt ist, 0,01 pCt. durchschnittlich beträgt, erst in 50 ccm die zur Reduktion der Pavyschen Lösung nötige Zuckermenge enthalten ist. Da es aber von Wichtigkeit erschien, nur geringe Blutmengen zur Bestimmung zu verwenden, reduzierten wir die ursprüngliche Kupfersulfatmenge auf den fünften und



zehnten Teil und versuchten nun in gleicher Weise zu titrieren. Dabei stellte sich heraus, dass 1 ccm Pavy-Lösung nicht von 0,5 mg Zucker reduziert wurde, sondern von 0,55 mg, und dass das Ammoniak der Lösung häufig eher verdunstet, als bis die Reaktion vollendet ist. Doch konnten wir feststellen, dass der doppelte Zusatz von Ammoniak an der Geschwindigkeit und Genauigkeit der Reduktion nichts änderte, was schon deshalb wahrscheinlich war, weil ja bei der gewöhnlichen Pavy-Methode die Ammoniakkonzentration der Lösung durch das Kochen ständig abnimmt, also grossen Aenderungen unterliegt.

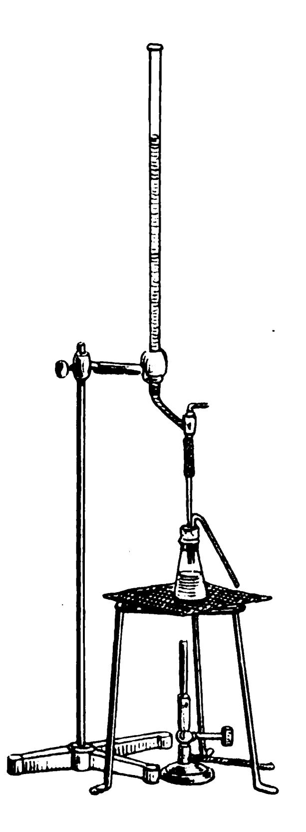
Praktisch gestaltete sich unser Verfahren folgendermassen:

Erforderliche Lösungen:

Pavy I. 4,158 g reinstes kristallinisches Kupfersulfat, Aqua ad 500,0.

Pavy II. Weinsaures Kalium-Natrium 21 g
Aetzkali 21 g
Konz. Ammoniak (spez. Gew. 0,88) 300 ccm
mit Aqua dest. auf 500 aufgefüllt.

Die zu untersuchende Zuckerlösung wird in eine mit Glashahn versehene Bürette gefüllt; stehen nur wenige Kubikzentimeter zur Verfügung, so werden über die Zuckerlösung noch einige Kubikzentimeter Xylol oder besser Toluol geschichtet, damit auch die im nicht graduierten Teil der Bürette befindliche Flüssigkeit für die Bestimmung verwendbar wird (nur muss man dann mit der Titration aufhören, bevor das Toluol, das oben schwimmt, in den Kolben tropft). Der Bürettenhahn ist mit einem Gummischlauch von etwa 4 cm Länge verbunden, der eine feine Glasröhre trägt, die einen passenden Gummistopfen durchbohrt, so dass sie etwa 2 cm aus ihm herausragt. Auch dieser Teil wird sorgfältig mit dem Blutfiltrat gefüllt. Der Gummistopfen hat noch ein zweites, auch nur kurzes Glasröhrchen, das nach aussen umgebogen ist, damit man die Ammoniakdämpfe ableiten kann. Es besteht keine Notwendigkeit, sie unter Schwefelsäure aufzufangen. Der Gummistopfen passt genau in den Hals eines 30 ccm fassenden Erlmeyerkölbchens. In dieses wird je nach dem höheren oder geringeren Gehalt der zu prüfenden Flüssigkeit an Zucker 1 ccm oder 0,5 ccm Pavy I mit sorgfältigst geaichten Pipetten eingetragen und 2 bzw. 1 ccm Pavy II. Diese Lösung ist





sehr ätzend und wird daher von Ungeübten besser im Messzylinder abgemessen, da es auf absolute Genauigkeit dabei nicht ankommt. Dann wird das Kölbchen an der Bürette befestigt und auf ein völlig weisses Asbestdrahtnetz gestellt, die Flüssigkeit mit einer Gasflamme zu ganz leichtem Sieden erhitzt und nun von der Zuckerlösung so viel unter dauerndem gelindem Kochen, wodurch Selbstoxydation vermieden wird, vorsichtig zugesetzt, als gerade genügt, um diese Lösung in 2—3 Minuten vollkommen zu entfärben. Kocht die Lösung etwas zu stark, so zieht man die Bürette mit dem ganzen Apparat etwas in die Höhe, und wenn zu schwach, so senkt man das Kölbchen wieder auf das Asbestnetz und überzeugt sich durch Dahinterhalten von völlig weissem Papier, ob die blaue Lösung schon farblos ist, oder am Rande die kochenden Blasen noch einen blauen Schimmer zeigen. Länger als 2—3 Minuten darf man bis zum Eintritt der Endreaktion nicht brauchen, da sonst das Ammoniak verdunstet ist und Kupferoxydul am Boden des Gefässes sich abscheidet. Wenn zuviel Zuckerlösung zugesetzt ist, wird die Lösung leicht gelblich, doch ist die Endreaktion das vollkommene Farbloswerden. Am besten ist diffuses Tageslicht für das genaue Erkennen der Endreaktion, aber auch bei blauem Himmel und bei einiger Uebung bei Auerglühlicht lässt sich die Titration ausführen. — Einige Kautelen sind nun zu beobachten: Erstens: Die Titration muss stets zweimal ausgeführt werden, weshalb wir 2 Erlmeyerkölbchen von vornherein beschickten, die dann schnell ausgewechselt wurden. Zweitens: Die Zuckerlösung muss möglichst schnell in einem Schuss zugesetzt werden. Da der Zuckergehalt des Blutes innerhalb mässiger Grenzen schwankt, kann man bei normalen Individuen anfangs gleich 4 resp. 8 ccm zufliessen lassen, und dann, wenn diese Lösung siedet, bis zu Ende titrieren, oder, falls die Endreaktion schon nach 1 Minute Siedens eintritt, dem zweiten Kölbchen etwas weniger Lösung anfangs zufliessen lassen. Bei Diabetikerblut verwendet man stets 1 ccm Pavy I und lässt dann gleich 2 ccm Filtrat vor dem Sieden zufliessen. Drittens: Werden zur Titration für 0,5 Pavy I mehr als 7 ccm, oder für 1,0 Pavy I mehr als 14 ccm Filtrat verbraucht, so wird die Endreaktion recht ungenau, da in der nur sehr schwach gefärbten Lösung der Moment der völligen Entfärbung schlechter zu erkennen ist; nur bei sehr grosser Uebung kommt man auch dann zu einigermassen brauchbaren Werten. Man kann sich dann dadurch helfen, dass man das Serum oder die Exsudatflüssigkeit beim Enteiweissen nur auf $^1/_5$ verdünnt, was manchmal allerdings missglückt, oder indem man das Blutfiltrat etwas konzentriert, wobei jedoch meist Verluste oder Ungenauigkeiten entstehen.

Die Ausrechnung der Resultate ist äusserst einfach: Die abgelesenen Kubikzentimeter Blutfiltrat enthalten, wenn 0,5 Pavy I verwandt wurde, 5,5 dmg Zucker, wenn 1 ccm Pavy I vorgelegt wurde, 1,1 mg. Ein Kubikzentimeter des Blutfiltrats enthält 0,55 resp. 1,1 dividiert durch



die gefundene Kubikzentimeterzahl, die mit 1000 multipliziert den entsprechenden Prozentsatz direkt angibt.

Beispiel:

Vorgelegt 1 ccm Pavy I = 1,1 mg Zucker.

Verbraucht 2,7 ccm: so ist der Prozentgehalt $\frac{1,1}{2,7} = 0,407$ mg; dies multipliziert mit 1000 = 0,407 g in 100 ccm.

(Noch einfacher wäre die Rechnung, wenn wir die Lösung I statt 4,158 g in 500 mit 3,780 g in 500 genommen hätten, da dann diese Lösung genau 1 mg Traubenzucker entsprechen würde. Doch genügt mir dieser Grund nicht, um von der ursprünglichen Lösung abzugehen.)

Die Vorteile dieser Methode sind folgende:

1. Zur Bestimmung des Zuckergehaltes reichen 2—4 ccm Blut vollkommen aus.

2. Grössere besondere Apparate sind nicht nötig (z. B. ein Kolorimeter und ähnliches) und so kann diese Bestimmung in dem einfachsten Laboratorium gut ausgeführt werden.

3. Die Umrechnung auf den Zuckergehalt ist äusserst einfach, besondere Titerstellung wie bei Bertrand nicht vonnöten.

4. Die Resultate sind bei einem Zuckergehalt der zu untersuchenden Flüssigkeit von über 0,1 pCt., wie sie für die Praxis hauptsächlich in Betracht kommen, recht genau.

5. Es bedarf nur geringer Uebung, um sich in die Methode einzuarbeiten, allerdings ist guter Farbensinn dafür unerlässlich.

An Einfachheit dürfte das modifizierte Pavysche Verfahren wohl fast unerreicht dastehen und den kolorimetrischen Bestimmungen noch überlegen sein. Das Pavys Prinzip benutzende Flatowsche (14) Verfahren ähnelt mehr der Methode von Bang (15), da die nur teilweise durch den Zucker reduzierte Lösung mit Hydroxylamin zu Ende bis zur Farblosigkeit titriert wird. Ebenso bietet die Herzfeldsche Methode keinen Vorteil, wo, statt die Blaufärbung durch Farblosigkeit zu ersetzen, eine farblose Lösung bis zur Blaufärbung titriert wird.

Ich stelle die von mir teils nach 3, teils nach 2 Methoden erhaltenen Blutzuckerwerte in Tabelle 1 kurz zusammen.

Es schwanken also, wie aus Tabelle 2 ersichtlich ist, die Blutzuckerwerte bei nicht diabeteskranken Leuten nach der modifizierten Pavyschen Methode gemessen zwischen 0,06 und 0,11 pCt., Werte, die gut mit den von Möckel und Frank (4), von Tachau (9), von Rolly und Oppermann (8) mittels der Bertrandschen und der Knappschen Methode gefundenen Resultaten übereinstimmen.

Die Tabelle 1 zeigt uns erstens, dass im allgemeinen bei Diabetes die Blutzuckerwerte nach den 3 von uns verwandten Methoden ziemlich gut übereinstimmen, dass bei sehr hohem Blutzuckergehalt (über 0,3 pCt.) die modifizierte Pavy-Methode ab und zu etwas hohe Werte gibt; in



Tabelle 1. Diabetes.

Zuckergehalt des Urins am Tage der Blutentnahme pCt.	Blutzucker Reicher u. Stein pCt.	Blutzucker Bertrand, Möckel u. Frank pCt.	Blutzucker modifiz. Pavy pCt.	Name des Patienten
1,5	0,19	0,23	0,22	1. Ei.
0,1	0,253	0,27	0,25	2. Pu.
3,1	0,27	0,20	0,26	3. Oh.
—	0,26	0,225	0,25	4. Ki.
Azeton u. Azetessigsäure sehr stark, 2,8	0,31	0,315	0,44	5. Le.
5,8	0,6	0,55	0,5	6. Mü., gesund entlass.
—	0,19	0,20	0,18	7. Scha.
4,2	0,268	0,235	0,23	8. Ha.
2,0	0,225	—	0,19	9. He.
7,0	0,38	—	0,4	10. Bu.
1,0	0,2	—	—	11. Ur.
5,0	0,35	—	—	12. Ul.
1,5	0,18	0,18	0,17	13. Ders.aufStandardkost
4,1	0,31	—	0,30	14. Ho.
0,85	0,28	—	—	15. Ders. nach Ende d. Kur
2,0	0,20	—	—	16. Me.
0,5	0,15	—	0,12	17. Ders. nach Diät
Azeton u. Azetessigsäure 0,4	—	0,225	0,21	18. Ho.
0,5	—	—	0,183	19. Schr.

Tabelle 2. Verschiedene Krankheiten.

	Blutzucker Reicher u. Stein pCt.	Blutzucker Bertrand, Möckel u. Frank pCt.	Blutzucker modifiz. Pavy
Lues hepatis	0,13	0,115	0,10
Anasarkaflüssigkeit	0,104	0,96	0,10
Pleuraexsudat	0,112	0,097	0,096
Nephritis	0,13	—	0,11
Nephritis	0,11	—	0,091
Vitium cordis	0,104	—	0,092
Vitium cordis	0,20	—	—
Lues cordis	0,1 ungleiche Farben	—	0,06
Tabes dorsalis	0,085 nur Helligkeitsdifferenz	—	0,07
Multiple Sklerose	0,095 ebenso	—	0,073
Hemiplegie	0,11	—	0,106
Coma epilepticum	0,15	—	0,11
Gangrän beider Beine durch Tabak-Arteriosklerose . .	0,10	—	0,10
Addison	0,115	—	0,11
Pleuraexsudat Polyserositis .	rechts 0,138	—	0,07
„ „ .	links 0,132	—	0,075
„ 3 Tage später . .	0,11	—	0,10
Lebertumor	—	0,145	0,15
Aszites	—	0,16	0,18

solchen Fällen empfiehlt es sich, etwas grössere Mengen der Pavyschen Flüssigkeit zu verwenden. Weiterhin sehen wir, dass der Blutzuckergehalt beim Diabetes nicht immer mit dem Harnzucker parallel geht, sondern viele Diabetiker bei verhältnismässig hohem Blutzuckergehalt

nur geringe Zuckermengen im Urin auszuscheiden brauchen, wie Fall 2 und 18 z. B. deutlich zeigen, Befunde, wie sie von von Noorden (16), von Liefmann und Stern (17) und anderen besonders bei Diabetikern, die schon lange krank waren und teilweise ein Nierenleiden ausserdem hatten, erhoben worden sind. Der Rückgang des Blutzuckers erfolgt auf strenge Kur hin wie allgemein bekannt, auch bei zweien unserer Patienten, einmal ziemlich schnell (Nr. 12 und 13), einmal sehr langsam (Nr. 14 und 15).

Die beiden hier angeführten Fälle von Nephritis zeigten, obwohl der eine im urämischen Stadium untersucht wurde, ziemlich normale Werte, allerdings war bei beiden der Blutdruck nicht sehr erheblich gesteigert (Gärtner 130 bezw. 140), worauf z. B. Neubauer (18), Hagelberg (10) und teilweise auch Tachau (9) Wert legen, während Frank (20), Stilling (19), Bittdorff, Weiland, Rolly und Oppermann (8) kein Parallelgehen von Blutzuckergehalt und Blutdrucksteigerung feststellen konnten, wohl aber bei Urämie fast stets einen erhöhten Blutzuckergehalt konstatierten.

Bei Leberleiden war in einem Falle sowohl im Blut wie in der Aszitesflüssigkeit eine starke Steigerung des Blutzuckers zu finden, im anderen Falle keine deutliche Erhöhung. Tachau (21) sah nur ganz geringe Steigerungen, legte aber dann besonderen Wert auf die Untersuchung nach einem Zuckerfrühstück, eine von Gilbert (22) vorher angewandte Methode, wobei er stets ein rasches Anwachsen des Blutzuckers fand.

Von besonderer Wichtigkeit scheint mir zu sein, dass wir in einem Falle von Addisonscher Krankheit weder nach Reicher und Stein, noch nach unserem Verfahren eine Verminderung des Blutzuckergehaltes finden konnten. Wir machten in diesem anfangs recht schwer zu beurteilenden Falle, — Pigmentierung war nur ganz wenig ausgesprochen, dagegen brach Patientin dauernd und hatte früher an blutendem Magengeschwür gelitten — die Blutuntersuchung aus diagnostischen Gründen, weil Porges (23) ebenso wie Weiland, Eppinger, Falta und Rudinger (24) die Hypoglykämie als für Morbus Addisoni charakteristisch hinstellen. Im Gegensatz dazu fanden allerdings Frank und Isaaks (25) keine Verminderung im Kaninchenblut nach Nebennierenexstirpation, ebenso Schirokauer (26) bei einem Falle von Addison, Rolly und Oppermann in einem ebensolchen Falle. Bei unserer Frau zeigte die Sektion eine vollkommene Zerstörung beider Nebennieren (der Blutdruck nach Gärtner war auch fast gleich Null gewesen und der Puls oft garnicht zu fühlen) und trotzdem war der etwa 3 Wochen vor dem Tode untersuchte Blutzucker normal, ohne dass Fieber vorhanden gewesen wäre, was Rolly und Oppermann als Erklärung für ihren Befund anzugeben geneigt sind, es bestanden vielmehr subnormale Temperaturen.

Der Zuckergehalt von Pleuraexsudaten kann, wie aus der Tabelle ersichtlich ist, bei längerem Bestehen des Exsudats abnehmen; wird frisch punktiert, so nimmt der Zuckerwert wieder zu. In einem Falle bei sehr lange bestehendem Exsudat habe ich sogar Zuckergehalt vollkommen vermisst (nach Reicher und Stein); immerhin reichen unsere Befunde noch nicht aus, um ein endgültiges Urteil über die Zuckerverhältnisse in Trans- und Exsudaten zu gewinnen.

Literatur.

1) Reicher u. Stein, Biochem. Zeitschr. Bd. 37. Kongress f. innere Medizin. Wiesbaden 1910. — 2) Michaelis u. Rona, Biochem. Zeitschr. 1908. Bd. 7 u. 14. — 3) Bertrand, Bulletin de la société chimique de France. 1906. T. 36. p. 1285 u. Abderhalden, Lehrbuch der biochemischen Arbeitsmethoden. II. S. 180. — 4) Moeckel u. Frank, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 65. S. 323 u. Bd. 69. S. 84. — 5) Pavy, Deutsche med. Wochenschr. 1905. S. 1417 (Sahli). — 6) Forschbach u. Severin, Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels. 1911. S. 55, 177, 665. — 7) Schirokauer, Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 38. S. 1783. — 8) Rolly u. Oppermann, Biochem. Zeitschr. Bd. 38 u. 39. — 9) Tachau, Archiv f. klin. Med. 1911. Bd. 102 u. Bd. 104. S. 437. — 10) Hagelberg, Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 40. — 11) Frank, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 70. — 12) Kumagava Suto, Salkowski, Festschrift 1904. — 13) Takataschi, Biochem. Zeitschr. Bd. 37. — 14) Flatow, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 105. S. 58. — 15) Bang, Biochem. Zeitschr. Bd. 2 u. 40. — 16) v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. — 17) Liefmann u. Stern, Biochem. Zeitschr. Bd. 1. S. 299. — 18) Neubauer, Ebenda. Bd. 25. — 19) Stilling, Arch. f. experiment. Pathol. u. Therapie. Bd. 66. S. 238. — 20) Frank, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 103. — 21) Tachau, Ebenda. Bd. 104. S. 437. — 22) Gilbert, Semaine méd. 1909. — 23) Porges, Diese Zeitschr. 1910. Bd. 69. S. 341. — 24) Weiland, Eppinger, Falta u. Rudinger, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 66. — 25) Frank u. Isaaks, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. 1909. Bd. 7. — 26) Schirokauer, Berliner klin. Wochenschr. 1911. S. 1505. — 27) Pavy, Lancet. 4269.



XVII.

Aus dem medizinisch-poliklinischen Institut der Universität Berlin
(Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. Goldscheider).

Nierenhypertrophie nach Digitalis.

Von

Dr. **Elisabeth Reinike.**

Wenn es zutrifft, dass die Digitalis beim gesunden Organismus eine Diurese bewirkt, die nicht auf Rechnung der veränderten Herztätigkeit zu setzen ist, indem die Nierengefässe direkt peripher beeinflusst werden [Jonescu und Loewi[1]), Hedinger[2])], so muss man annehmen, dass die Nieren infolge ihrer verstärkten Arbeit unter dem Einfluss der Digitalisdarreichung hypertrophieren. Ist aber die verbreitetere Auffassung, dass die durch Digitalis herbeigeführte Diurese lediglich bei abnormen Zirkulationsverhältnissen zutage tritt, richtig, so handelt es sich um nichts weiter als um eine Regulation und Zurückführung krankhafter Erscheinungen auf den normalen Zustand. In diesem Falle kommt keine Hyperfunktion in Betracht, und es ist nicht einzusehen, weshalb das Nierengewicht über den normalen Betrag hinaus sich vergrössern sollte. Wenn also auch beide Auffassungen sich in der Annahme einer engen Beziehung der zirkulatorischen zur diuretischen Wirkung der Digitalis begegnen, so gehen sie doch in der für die Lehre von der Digitaliswirkung nicht unwichtigen Frage auseinander, ob die Digitalis an den Gefässen der Niere primär oder sekundär angreift. Eine Entscheidung darüber ist leicht zu gewinnen, wenn es gelingt den Nachweis zu führen, dass die Digitalis auch beim normalen Organismus eine Hypertrophie der Nieren herbeiführt, da dann die Entstehung einer Nierenhypertrophie nicht wohl als Sekundärerscheinung einer Herzhypertrophie gedacht werden kann.

Diesbezügliche Untersuchungen wurden von mir in der Weise vorgenommen, dass acht Wochen alte Kaninchen in 4 Serien von je 2 gleichen

1) D. Jonescu und O. Loewi, Ueber eine spezifische Nierenwirkung der Digitaliskörper. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908. Bd. 59. S. 71—83.

2) Hedinger, Ueber die Wirkungsweise von Nieren- und Herzmitteln auf kranke Nieren. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1910. Bd. 100. S. 305—324. — Ueber die Wirkungsweise von Nieren und Herzmitteln bei nierenkranken Menschen. Münch. med. Wochenschr. 1912. S. 1098—1100.



Tieren desselben Wurfs geschieden und zur Hälfte mit subkutanen Injektionen von Digitalysat-Bürger behandelt wurden, zur Hälfte unbeeinflusst blieben. Ueber die genauere Technik der Versuche werde ich an anderer Stelle berichten. Hier sei als für diese Frage wichtig nur bemerkt, dass die Tiere durch Entbluten getötet wurden, der Harn kontrolliert wurde und dass die Kaninchen in der 1. Woche täglich 0,3 ccm Digitalysat erhielten, dann zwei Tage hindurch die Injektionen ausgesetzt wurden, und nun wieder eine Woche lang gespritzt wurde. Pro Woche wurde die Dosis um 0,1 ccm gesteigert. Da die Digitalistiere einen Zeitraum von

Tier Nr. II	Nr. IV	Nr. VI	Nr. VIII
104	137	153	176 Tagen

hindurch unter Digitaliseinfluss blieben, wurde die Tagesdosis allmählich bis zu einem Quantum von

Tier Nr. II	Nr. IV	Nr. VI	Nr. VIII
1,4	1,8	2,0	2,4 ccm Digitalysat

gesteigert, bzw. eine Totalmenge von

71,4	108,6	130,9	179,6 ccm Digitalysat

appliziert. Mit diesen Gaben war, wie ausführlich später von mir mitgeteilt werden wird, eine Hypertrophie des Herzens, insbesondere des linken Herzens, zustande gekommen. Hinsichtlich der Nieren stellte sich heraus (Tabelle 1), dass bei den Digitalistieren das absolute Gewicht der beiden Nieren im allgemeinen zugenommen hatte. Bei dem Tier, das die kleinste Digitalismenge erhalten hatte, behielt die Niere ihr Normalgewicht; bei der 4. Gruppe war das Gewicht der Nieren des Digitalistieres kleiner.

Tabelle 1.

Absolute Nierengewichte.

	1. Gruppe		2. Gruppe		3. Gruppe		4. Gruppe	
	Kontrolltier Nr. I g	Digitalistier Nr. II g	Kontrolltier Nr. III g	Digitalistier Nr. IV g	Kontrolltier Nr. V g	Digitalistier Nr. VI g	Kontrolltier Nr. VII g	Digitalistier Nr. VIII g
Linke Niere	7,82	7,675	7,05	7,88	8,47	12,30	8,44	7,46
Rechte „	8,06	7,795	6,63	7,01	8,77	8,25	8,44	7,28
Beide Nieren	15,88	15,470	13,68	14,89	17,24	20,55	16,88	14,74

Werden diese absoluten Gewichte in Beziehung zum Körpergewicht gebracht, so ergibt sich (Tabelle 2) überall ein z. T. ziemlich erhebliches Uebergewicht der Nieren des Digitalistieres über das Gewicht der Nieren des Kontrolltieres. Deutlich tritt die Nierenhypertrophie auch hervor, wenn auf das konstante Gewicht des Gehirns bezogen wird (Tabelle 3). Nur bei der schon eben erwähnten 4. Gruppe, bei der die grösste Menge Digitalis verabfolgt wurde, ist bei dem Digitalistier ein



Tabelle 2.
Nierengewichte in Prozenten des Körpergewichts.

	1. Gruppe		2. Gruppe		3. Gruppe		4. Gruppe	
	Kontroll-tier Nr. I	Digitalis-tier Nr. II	Kontroll-tier Nr. III	Digitalis-tier Nr. IV	Kontroll-tier Nr. V.	Digitalis-tier Nr. VI	Kontroll-tier Nr. VII	Digitalis-tierNr. VIII
	pCt.	pCt.	pCt.	pCt.	pCt.	pCt.	pCt.	pCt.
Linke Niere	0,275	0,341	0,271	0,438	0,314	0,488	0,359	0,373
Rechte „	0,284	0,347	0,255	0.390	0,325	0,327	0,359	0,364
Beide Nieren	0,559	0,688	0,526	0,827	0,639	0,815	0,718	0,737
Endgewicht in g . .	2840	2250	2600	1800[1]	2700	2520	2350	2000

1) Tod an Pneumonie.

etwas geringeres Nierengewicht zu konstatieren. Dies kann dadurch erklärt werden, dass bei grossen Dosen Digitalis die Nierengefässe nicht erweitert, sondern verengt werden, eine durch Diurese herbeigeführte Nierenhypertrophie sich eventuell also wieder zurückbilden kann[1]).

Tabelle 3.
Nierengewichte in Prozenten des Gehirngewichts.

	1. Gruppe		2. Gruppe		3. Gruppe		4. Gruppe	
	Kontroll-tier Nr. I	Digitalis-tier Nr. II	Kontroll-tier Nr. III	Digitalis-tier Nr. IV	Kontroll-tier Nr. V	Digitalis-tier Nr. VI	Kontroll-tier Nr. VII	Digitalis-tierNr. VIII
	pCt.	pCt.	pCt.	pCt.	pCt.	pCt.	pCt.	pCt.
Linke Niere	77,93	83,43	68,78	80,90	85,105	125,78	86,29	78,89
Rechte „	80.35	84,73	64,66	72,00	88,13	84,41	86,28	76,95
Beide Nieren	158,28	168,16	133,44	152,90	173,24	210,19	172,57	155,84
Gehirngewicht	10,03	9,20	10,255	9,74	9,95	9,78	9,79	9,455

Nach diesen Erfahrungen habe ich die Mitteilungen, die von Caro[2]) bezüglich der Organgewichte mit Digitalis behandelter Tiere gemacht wurden, auf meine Fragestellung hin durchgesehen. Caro gibt an, dass er lediglich eine Vergrösserung des Herzgewichts unter dem Einfluss der Digitalisinjektionen feststellen konnte. Dennoch ist nicht zu verkennen, dass sich auch aus seinen Zahlen dasselbe ergibt wie aus den meinen, wie die Tabelle 4 zeigt. Hier ergibt sich bei der Berechnung auf das Körpergewicht Gleichheit des Nierengewichts bei den behandelten und nicht behandelten Tieren. Wird auf das Gehirngewicht bezogen, so ist auch im allgemeinen Gleichheit vorhanden (2., 4. und 5. Gruppe), im

1) Literatur über die Nierenwirkung der Digitalis bei Jonescu, l. c.

2) A. Caro, Digitalis und Herzhypertrophie. Diese Zeitschr. 1910. Bd. 70. S. 393—429.

übrigen aber ein deutliches Uebergewicht der Nieren des Digitalistieres zu konstatieren, obwohl die Tiere im Verhältnis zu den meinen viel kürzere Zeit unter Digitaliseinfluss standen.

Tabelle 4.

Nierengewichte in den Versuchen von Caro.

	1. Gruppe Kaninchen			2. Gruppe Kaninchen		3. Gruppe Kaninchen		4. Gruppe Hunde		5. Gruppe Hunde	
	Kontrolltier	Digalentier (23,8 ccm in 47 Tagen)	Digalentier (25,9 ccm in 54 Tagen)	Kontrolltier	Digalentier (49,7 ccm in 111 Tagen)	Kontrolltier	Digalentier (41,7 ccm in 94 Tagen)	Kontrolltier	Digalentier (35 ccm in 79 Tagen)	Kontrolltier	Digitalysattier (37 ccm in 81 Tagen)
Absolutes Gewicht (g)	6,597	9,194	6,859	7,438	7,480	5,90	6,562	20,958	27,51	50,852	38,583
Prozent des Körpergewichts	0,942	0,867	0,693	0,572	0,567	0,787	0,746	0,530	0,655	0,442	0,594
Prozent des Gehirngewichts	79,7	116,6	84,7	85,9	82,5	64,9	79,6	31,6	38,6	64,1	63,2

Es kommt also zweifelsohne nach Digitalisanwendung auch beim gesunden Organismus zu einer Hypertrophie der Nieren, die allerdings hinter der Herzhypertrophie zurückbleibt. Diese Hypertrophie ist auf Rechnung einer durch Digitalis bewirkten grösseren Funktionsleistung der Niere zu setzen. Diese hat ihrerseits wiederum ihren Ursprung in einer durch die Digitalis herbeigeführten Erweiterung der Gefässe der Niere; denn parallel der Gewichtszunahme der Nieren geht eine solche der Milz (Tabelle 5).

Es liegt der Gedanke nahe, die Nierenwirkung der Digitalis im Sinne der Ergebnisse dieser Untersuchungen therapeutisch zu verwenden.

Tabelle 5.

Milzgewichte. Kaninchen gleichen Wurfs.

	1. Gruppe		2. Gruppe		3. Gruppe		4. Gruppe	
	Kontrolltier Nr. I	Digitalistier Nr. II	Kontrolltier Nr. III	Digitalistier[1]) Nr. IV	Kontrolltier Nr. V	Digitalistier Nr. VI	Kontrolltier Nr. VII	Digitalistier Nr. VIII
Absolutes Gewicht (g)	0,71	0,96	0,85	[0,97]	1,25	1,33	1,46	1,10
Prozent des Körpergewichts	0,0251	0,0428	0,0326	[0,0542]	0,0463	0,0527	0,0621	0,0548
Prozent des Gehirngewichts	7,12	10,48	8,28	[9,94]	12,55	13,58	14,92	11,60

1) An Pneumonie gestorben.

XVIII.

Aus dem medizinisch-poliklinischen Institut der Universität Berlin
(Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. Goldscheidor).

Der Einfluss des Chlorkalziums auf die Diurese bei chronischer Nierenentzündung, nebst einem Beitrag über den Wasserstoffwechsel.

Von

Dr. **W. Arnoldi** und Dr. **G. Brückner.**

Durch die Arbeiten von Strauss[1]), Widal und Javal[2]) und vielen anderen Autoren wurde die bedeutungsvolle Rolle des Kochsalzes für die Diurese bei Nierenentzündungen dargelegt. Man erhob die Forderung einer Cl-armen Ernährung besonders dann, wenn bei trübem, stark eiweisshaltigem, spärlichem Urin mit vielen Formelementen und wenig Kochsalz die Neigung zur Oedembildung vorliegt, also in erster Linie bei den parenchymatösen Nephritiden. Damit soll eine „Dechlorierung" erzielt werden, denn man schrieb dem Chlor und nicht dem Natrium eine schädigende Wirkung zu.

Jscovesco[3]) wies 1907 darauf hin, dass durch Kalziumsalze bei interstitiellen Nephritiden eine bedeutende Verminderung des Eiweissgehaltes erzielt werden könne, so dass er glaubt, die günstige Wirkung der Milchdiät vielleicht auf die dadurch dem Organismus zugeführten hohen Kalziumgaben zurückführen zu sollen.

Rénon[4]) behandelte — ebenfalls schon 1907 — eine Anzahl von Albuminurien mit schwachen Gaben Kalzium längere Zeit hindurch und sah in der Hälfte der Fälle eine deutliche Verminderung des Albumengehaltes des Urins, in einem weiteren Viertel völliges Verschwinden, in dem letzten Viertel Zunahme des Eiweisses. Vorherige strenge Nierendiät hatte keine Wirkung gehabt.

Zu ähnlichen Resultaten kamen Porges und Pribram[5]) sowie Tumunina[6]).

1) Strauss, Therap. Monatsh. 1903.

2) Widal und Javal, Sem. méd. 1903.

3) Jscovesco, Action du chlorure de calcium dans le mal de Bright. Société de Biol. 23. 2. 1907.

4) Rénon, Société de thérapeutique. 19. 11. 1907.

5) Porges und Pribram, Ueber den Einfluss des Kalziums auf die Diurese. Berlin 1908.

6) Tumunina, Les sels de calcium dans les néphrites. Sem. méd. 9. 10. 1909.



Weiter stellten Imbert und Bonnamour[1]) 1910 fest, dass geringe Gaben von Chlorkalzium (50 dcg — 2 g pro die) bei gewissen Nierenentzündungen eine Vermehrung der Diurese mit deutlicher Vermehrung der Chlorausscheidung hervorriefen. Diese Autoren werfen die Frage auf, ob das Kochsalz durch Chlorkalzium in der Diät ersetzt werden könnte.

Bonnamour[2]) konnte bei dem normalen Kaninchen durch Einspritzung von $CaCl_2$ eine Vermehrung der Urinmenge und des ausgeschiedenen Chlors hervorrufen. Diese nach den Dosen variable Vermehrung dauerte mindestens 14 Tage; die Wirkung auf die Diurese ist länger als die auf die Ausscheidung der Chloride.

Chiari und Januschke[3]) kamen auf Grund experimenteller Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass einerseits Pleuraergüsse durch Vergiftung mit Jodnatrium, Thiosinamin und Diphtherietoxin bei Hunden und Meerschweinchen und andererseits das entzündliche Oedem der Konjunktiva des Kaninchenauges nach Senföl- und Abrininstillation durch genügende Anreicherung des Organismus mit Kalksalzen ganz zu verhindern oder sehr abzuschwächen waren. Die intensivste hemmende Wirkung entfaltete das Kalziumchlorid, demnächst das Laktat. Die exsudathemmende Wirkung ist von der gerinnungfördernden Wirkung der Kalksalze abhängig.

Wright[4]) fand Heilwirkung bei Urtikaria und Serumexanthem durch Kalksalze.

Die fördernde Wirkung der Kalksalze auf die Blutgerinnung ist bekannt.

Nach Herbst[5]) wird die Kittsubstanz gewisser tierischer Gewebszellen durch Kalkentziehung verbreitert und gelockert, durch Kalkanreicherung verschmälert und gefestigt.

Nach Januschke[6]) wirken die Kalziumionen auf Interzellularsubstanzen und andere Kolloide quellungshemmend und nach Loeb[7]) hat — wenigstens bez. der Nerven — Na einen erregenden Einfluss auf diese, das Ca bewirkt dagegen Hemmung rhythmischer Zuckungen, sie sind also Antagonisten. Auch sonst liessen sich noch weitere Beispiele für den Antagonismus von Na und Ca im Körper erbringen (so z. B. die entgiftende Wirkung des $CaCl_2$ auf die durch NaCl, NaBr usw. erzeugte Glykosurie u. a. m.).

1) Imbert und Bonnamour, De l'action de chlorure de calcium et de divers chlorures sur l'élimination urinaire. Journal de Physiol. Janvier 1910.

2) Bonnamour, Compt. rend. Soc. de biol. p. 374. 1910.

3) Chiari und Januschke, Hemmung von Transsudat- und Exsudatbildung durch Kalziumsalze. Arch. f. exp. Pathol. u. Therap. 1911. Bd. 65. S. 120.

4) Wright, Lancet, Sept. 1896. S. 807.

5) Herbst, Arch. f. Entwicklungsmechanik. 9. S. 424.

6) Januschke, Ueber Entzündungshemmung. Wiener klin. Wochenschr. 1913. Nr. 22.

7) Loeb in Oppenheims Handbuch der Biochemie.



Solche Angaben aus der Nephritis- und Kalziumliteratur veranlassten uns, den Einfluss des Chlorkalziums auf Nierenentzündungen eingehender zu studieren, zumal in den obigen Arbeiten auf eine genaue Bestimmung der Wasserzufuhr nicht der gebührende Wert gelegt ist. Wir haben deshalb den Wasserstoffwechsel in einigen Fällen ganz besonders berücksichtigt.

Unsere Beobachtungen beziehen sich auf 9 Fälle, darunter 8, in denen wir $CaCl_2$ in Dosen von 0,11—0,24 g pro die (meist als 20proz. Lösung des Calcium chloratum cristallisatum, dreimal täglich 1 Teelöffel) gaben. Im Fall 2 und 3 führten wir keine besondere Diät durch, die übrigen erhielten Milch, weissen Käse, Kakao, Haferschleim, Gries- oder Reisbrei, Kompot, 2 Eier und ev. Fruchtsaft. Alles wurde NaCl-frei zubereitet, auch die Brötchen (4 Stück pro die) waren NaCl-frei gebacken. Bei vermehrter Flüssigkeitszufuhr gaben wir künstliches Selterswasser und Namedy.

Wir berechneten zum besseren Vergleich immer die pro die und Kilogramm Körpergewicht eingenommene Flüssigkeit (F) bzw. ausgeschiedene Urinmenge (U) in Kubikzentimeter. Der Quotient $\frac{U}{F}$ besagt also die Grösse der Diurese im Vergleich zu der getrunkenen Flüssigkeit. Nur so findet man brauchbare Vergleichswerte, denn es ist leicht einzusehen, dass ein etwa 80 kg schwerer Mann ein anderes physiologisches Wasserbedürfnis hat als ein 50 kg schwerer und man demnach unmöglich etwa empfehlen kann, Nephritikern z. B. $1^1/_2$ l Flüssigkeit zuzuführen. Da uns hier nur die Grösse der Nierenarbeit interessiert, können wir die durch Kot, Schweiss, Perspiratio insensibilis ausgeschiedene Wasser- und Salzmenge vernachlässigen.

Tabelle I.

Nr.	Alter, Stand Diagnose	Untersuchungsperiode	Körpergewicht in kg	Getrunkene Flüssigkeitsmenge		Ausgeschied. Urinmenge i. Durchschn.		Ergebnis
				pr. die	pro kg Körpergewicht	pr. die	pro kg Körpergewicht	
1	H., Gürtler, 44 J. Nephrit. interst. chron. Hypertr. et Dilat. cordis. Oedeme, Aszites, Hydroth. Album. in Spuren. Blutdruck 176.	I. Periode 8 Tage flüssigkeitsarm, NaCl-frei	78,1	1650	21	1500	20	Diurese gut. $\frac{U}{F}=\frac{20}{21}$
		II. Periode 4 Tage flüssigkeitsreich	76,7	2730	35	1577	20	Diurese i. Verhältnis zur Flüssigkeitsaufnahme schlechter. $\frac{U}{F}=\frac{20}{35}$
		III. Periode 2 Tage 8 g NaCl pr. die	77,6	2730	35	1000	13	Diurese sehr verschlecht. $\frac{U}{F}=\frac{13}{35}$
		IV. Periode NaCl-frei	79,2	2730	34,5	1575	20	Diurese wie bei Periode II. $\frac{U}{F}=\frac{20}{34,5}$

ad Fall 1. Hier orientierten wir uns über den Einfluss veränderter Flüssigkeitszufuhr und fanden bei mässigem Trinken $\frac{U}{F} = \frac{20}{21}$ Gewichtsabnahme, umgekehrt bei $\frac{U}{F} = \frac{20}{35}$ Zunahme. Besonders deutlich war hier die schädigende Wirkung des NaCl zum Ausdruck gekommen $\frac{U}{F} = \frac{13}{34}$.

In diesem Falle untersuchten wir auch fortdauernd den Wassergehalt der Fäzes nach Trocknung auf dem Wasserbade und fanden trotz fester Konsistenz im Durchschnitt ca. 95 pCt. Wasser, ein auffallend hoher Wert.

Tabelle II.

Nr.	Alter, Stand, Diagnose	Untersuchungsperiode	Urinmenge schwankt zwischen ccm	Urinmenge ist im Durchschn. ccm	Albumen im Durchschn. pM.	Albumen im Durchschn. g	Ergebnis
2	J., Arbeiter, 50 J., Nephr. parench. chron. haemorrh.	I. Periode. 5 Tage Milchdiät.	300 u. 1200	720	7	5	Mangelh. Diurese.
	(akuter Nachschub), keine Oedeme oder Aszites. Urin spärlich, 7 pM. Alb.	II. Periode. 13 Tage NaCl-freie Diät.	600 u. 2000	1330	3	3,9	Besserung d. Diurese, Alb. gering.
	Blutdruck 160.	III. Periode. 14 Tage CaCl, 6/200, dreimal 1 Essl.	1000 u. 1800	1400	2	2,8	Diurese bleibt gut, Albumen nimmt weiter ab. Hämaturie gebess.
3	R., Buchhalter, 48 J., Nephr. tox. chron. nach Sepsis mit	I. Periode. 6 Tage Fleischfreie Kost.	1800 u. 2500	2060	14	29	
	geringem Knöchelödem, reichlich (bis 32 pM.) Alb.	II. Periode. 11 Tage NaCl-freie Extradiät u. $CaCl_2$ 6/200	1300 u. 2300	1770	8	19	Urinmenge etwas vermindert, Albumen geringer.
		III. Periode. 16 Tage $CaCl_2$ 25/125 dreimal 1 Teel.	1900 u. 3500	2700	7	19	Urinmenge vermehrt, Albumen unverändert.
	Blutdruck 125.	IV. Periode. 9 Tage ohne CaCl.	2000 u. 3400	2700	7	19	Keine Aenderung.
		V. Periode. 13 Tage $CaCl_2$ (wie b. Periode III).	2500 u. 3500	2985	6,5	19,4	Urinmenge vermehrt, Albumen unverändert.
4	R., Postbeamter, 49 J., Nephrit. interst. chron. Polyarthr.	I. Periode. 2 Tage NaCl-freie Diät.	900 u. 1100	1000	3	3	
	rheum. chron. Insuff. et Stenosis ad valv. mitr. Myodeg. cordis, Emphys. pulm.	II. Periode. 6 Tage $CaCl_2$ 25/125, dreim. tgl. 1 Teel.	900 u. 1700	1500	0,2	0,3	Urinmenge vermehrt, Albumen geringer.
	Keine Oedeme oder Aszites. Albumen meist sehr gering, schwankend.	III. Periode. 3 Tage ohne CaCl.	800 u. 1600	1100	Spur.	—	Urinmenge und Alb. geringer.
	Blutdruck 120.	IV. Periode. 2 Tage $CaCl_2$ 25/125, dreim. tgl. 1 Teel.	900 u. 1300	1100	Spur.	—	Keine Aenderung.

ad Fall 2. Durch die NaCl-freie Kost Besserung der Diurese, die nach Zufuhr von 0,11 g $CaCl_2$ p. d. auf gleicher Höhe bleibt. Die Eiweisausscheidung sank von 5 g p. d. auf 2,8 g p. d. im Durchschnitt.

Ta-

Nr.	Alter, Stand, Diagnose	Untersuchungsperiode	Gewicht im Durchschnitt	Getrunkene Flüssigkeitsmenge		Urinmenge	
				p. die	p. kg Gew.	p. die	p. kg Gew.
5	12 j. Schüler, Nephr. parench. chron., Aszites,	3 Tage NaCl-arme, Flüssigkeitreiche Kost	46,3	1650	36	600	13
	Oedeme, Hydroth., Hydroper. Anasarca.	3 Tage wie vorher, dazu $CaCl_2$ (20 proz. 3 × tgl. 1 Teel.)	45,6	1650	36	1300	30
	Im Urin reichlich Albumen, hyaline u. granul. Zylinder.	8 Tage Flüss.-ärmere Kost + $CaCl_2$ wie vorher	42,5	990	23	1300	30
		4 Tage ebenso ohne $CaCl_2$	40,8	990	24	850	20
		2 Tage ohne $CaCl_2$ bei vermehrter Flüssigkeitszufuhr	41	1320	32	1050	26
		6 Tage verminderte Flüss. + $CaCl_2$ wie oben	41,2	1320	32	1033	26
		6 Tage verminderte Flüss. + $CaCl_2$ wie oben	42	990	24	800	20
6	48 j. Stationsschaffner, Nephrit. interst. chron.	8 Tage NaCl-arme Kost	71,2	2220	31	2000	28
	nach Erysipel. Vereinzelte granulierte und	4 Tage wie vorher + $CaCl_2$ 6:200 3 × tgl. 1 Esslöffel	71,1	2220	31	2225	31
	hyaline Zylinder.	14 Tage wie vorher ohne $CaCl_2$	71,5	2220	31	1975	28
7	32 j. Frau, Nephr. parench. chron. Anasarca	5 Tage NaCl-arme Kost	58	1500	25	1460	26
	faciei. Viele granulierte u. hyaline	5 Tage dgl. + $CaCl_2$ (20 proz. 3 × tgl. 1 Teelöffel)	57,4	1500	26	1500	28
	Zylinder, Leukozyten, Erythrozyten.	4 Tage dgl. ohne $CaCl_2$	57,5	1500	26	775	16
		4 Tage flüssige Kost	58,6	1800	31	700	11
		3 Tage dgl. + $CaCl_2$ wie oben	59,7	1800	30	1130	17
		2 Tage dgl. ohne $CaCl_2$ + 1,5 g NaCl	60	1800	30	1300	21
8	56 j. Frau, Nephr. parench. chron., hochgrad.	4 Tage NaCl-arme Kost	75,5	1680	22	700	9
	Oedeme, Aszites, Hydro-	4 Tage dgl. + $CaCl_2$ (20 proz. 3 × tgl. 1 Teelöffel)	73,7	1650	23	1400	20
	thor., Hydroper., Anasarca, Retinit. albumin.	3 Tage dgl. + $CaCl_2$ wie vorher + NaCl (0,8, 1,7, 2,3 g)	70,9	1650	23	1370	20
	Viel Alb. im Urin, hyaline, granul. Zylinder, Leuko-	11 Tage dgl. + $CaCl_2$ wie vorher, ohne NaCl	66,1	1650	25	1655	25
	zyt., Erythroz., Fetttropfen.	3 Tage dgl., Flüss. verring.	61	990	16	1930	31
		4 Tage dgl. ohne $CaCl_2$	58,2	990	17	1375	23
9	26 j. Arbeiter, Nephr. parench. chron., Oedeme,	5 Tage NaCl-arme Kost	71,1	1320	18	1000	14
	Anasarca, Aszites. Hyaline u. granul. Zylinder, Epithelien, Leukozyten.	18 Tage dgl. + $CaCl_2$ (20 proz. 3 × tgl. 1 Teelöffel)	66,5 (a. Ende d. Beobachtung 60,8)	1320	20	1883	28

ad Fall 3. Die Diurese wird durch die hohen $CaCl_2$-Gaben deutlich erhöht. Die Eiweissausscheidung sank von 29 g p. d. auf 19 g p. d. im Durchschnitt.

belle III.

Spez. Gewicht des Urins	Eiweissgeh. des Urins pro die		Cl-Ausscheidung d. Urins pro die		Puls, Maximal- und Minimaldruck in Ruhe, nach Arbeit	U / F	Bemerkungen
	in pM.	in g	in pM.	in g			
—	14	8,4	—	—	i. R. Maximaldr. 116	13 : 36	Diurese schlecht.
—	12	15,6	—	—	—	30 : 36	„ gebessert.
—	7	9,1	—	—	—	30 : 23	„ sehr gut.
—	11	9,3	—	—	—	20 : 24	„ verschlechtert.
—	10	10,5	—	—	—	26 : 32	„ mässig, Gewichtszunahme.
—	7,5	7,7	—	—	—	26 : 32	„ gleichbleibend.
—	7	5,6	—	—	—	20 : 24	„ mässig, Gewichtszunahme. **Ges. Gewichtsabnahme 8,3 Pfd.**
1012	3,7	7,4	0,135	1,984	i. R. 84, 122/81 n. A. 111, 121/82	28 : 31	Schmerzen im Hinterkopf u. Kreuz, schlechter Schlaf seit ½ Jahr.
1011	2,9	6,4	0,211	4,59	i. R. 86, 126/85 n. A. 112, 132/90	31 : 31	Diurese verbessert. **Gewichtsabnahme 0.1 Pfd.**
1012	3,3	6,4	0,238	5,213	i. R. 89, 117/82 n. A. 108, 125/84	28 : 31	Beschwerden wechselnd. **Gewichtszunahme 0.3 Pfd.**
1015	3,7	5,4	0,295	4,52	i. R. 85, 114/88 n. A. 90, 115/90	26 : 25	
1014	5,6	8,4	0,406	6,324	i. R. 86, 112/86 n. A. 94, 118/88	28 : 26	Ziehende Schmerzen in der Nierengegend, geringe Kopfschmerzen,
1018	4,3	3.3	0,278	2,573	i. R. 84, 111/82 n. A. 92, 114/82	16 : 26	zahlr. hyaline u. granul. Zylinder. **Gewichtsabnahme 0,1 Pfd.**
1020	4,3	3	0,232	1,451	—	11 : 31	
1015	4	4,5	0,336	3,396	i. R. 84, 118/90 n. A. 90, 122/94	17 : 31	
1015	4,3	6,2	0,288	4,021	i. R. 80, 120/90 n. A. 88, 126/98	21 : 30	Pat. gibt an, sich wohler zu fühlen, wenn sie die „Medizin" ($CaCl_2$) einnimmt. **Gewichtszunahme 4 Pfd.**
1016	7,1	4,97	—	—	i. R. 101, 173/133	9 : 22	Leibumfang 108 cm, p. Tag 2 Stuhlg.
1010	4.7	6,58	—	—	i. R. 99, 153/123	20 : 23	Appetit gering, „ „ 6 „ Nach dem NaCl
1010	3,5	4,79	—	—	i. R. 102, 147/113	20 : 23	Stiche im Rücken, „ „ 5 „ Zeitw. Schwind. (n. d. Aufstehen),
1010	3,4	5,63	—	—	i. R. 115, 182/135	25 : 25	Leibumfang 96 cm, p. Tag 3 Stuhlg. Leibumfang 94 „ „ „ 2 „
1010	4,3	8,3	—	—	i. R. 104, 180/133	31 : 16	Appetit gut, wenig Kopfschmerzen,
1010	4,5	6,19	—	—	i. R. 99, 187/141	23 : 17	kein Schwindel, keine Oedeme, Aszites usw., Leibumfang 87 cm, pro Tag 1 Stuhlg. **Ges. Gewichtsabnahme 34,3 Pfd.**
1010	1,3	13	—	—	—	14 : 18	Leibumfang 91 cm.
1012	5,5	10,36	—	—	Puls im Liegen 78-80 Maximaldruck 122	28 : 20	Leibumfang 78 cm. **Ges. Gewichtsabnahme 20,3 Pfd.**



ad Fall 4. Durch $CaCl_2$ Vermehrung der Diurese.

ad Fall 5. Nachdem wir anfänglich bei vermehrter wie bei verminderter Flüssigkeitszufuhr und gleichbleibenden $CaCl_2$-Gaben von 2,4 g pro die eine weitgehende Besserung eintreten sahen, traten nachträglich wieder Oedeme auf, wenn auch in geringem Grade. Die Eiweissausscheidung blieb dauernd gering. Ebenso blieb ein Versuch mit Carrelscher Milchdiät ohne Erfolg. Erst durch länger dauernde kleine Gaben von Digalen trat eine Vermehrung des Urins bei Gewichtsabnahme und Schwinden der Oedeme ein. Allmählich im Laufe der nächsten Monate entwickelte sich dann das Bild einer chronischen interstitiellen Nephritis.

ad Fall 7. Hier fällt die bessere Diurese bei geringer Flüssigkeitszufuhr ($F = 25$ gegen $F = 31$) auf.

ad Fall 8. Bei mässiger Flüssigkeitszufuhr ($F = 22$—25) gelingt es in 25 Tagen eine Gewichtsabnahme von 17,5 kg (!) unter Schwinden aller Oedeme zu erzielen.

ad Fall 9. In 18 Tagen unter Schwinden der Oedeme usw. etwa 10 kg Gewichtsabnahme.

Zusammenfassung.

Aus den vorangehenden Untersuchungen geht hervor, dass $CaCl_2$ in kleinen Dosen bei den verschiedensten Formen der Nierenentzündung, besonders auch bei denen mit starken Oedemen, spärlichem, eiweissreichem Urin, wobei erfahrungsgemäss die Oedeme durch NaCl verstärkt werden, eine deutliche diuretische Wirkung ausübt.

Die Eiweissausscheidung wurde in drei Fällen nicht deutlich beeinflusst, in fünf Fällen mehr oder weniger verringert, in keinem Falle erhöht.

Mässige Flüssigkeitszufuhr (F ca $= 26$ ccm pro Kilogramm Körpergewicht und Tag) schien die Ausscheidung bzw. Urinmenge am günstigsten zu gestalten.



XIX.

Aus der medizinischen Universitäts-Poliklinik zu Rostock
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Martius).

Die latenten und maskierten Nierenbeckenerkrankungen.

Von

Dr. **Th. Hausmann.**

Wohl jeder erfahrene Kliniker und Arzt weiss, dass die sogenannten typischen Krankheitsbilder, wie sie im Buch stehen, mit ausgesprochenen, eine Diagnose ohne weiteres in die Hand gebenden Symptomen, nur einen verhältnismässig geringen Bruchteil ausmachen von der Gesamtheit der zu einer bestimmten Krankheit zuzurechnenden Fälle. Denn einmal fehlen oft auch bei der vollentwickelten Krankheit nicht selten die als charakteristisch geltenden Erscheinungen. So weiss man, dass bei der chronischen Appendizitis, und zwar bei der sogenannten larvierten Form, Schmerzen ganz fehlen können oder an einer anderen Stelle als in der Blinddarmgegend empfunden werden können. Aehnliches kann man von einer Reihe anderer Krankheiten sagen, welche so oft in einer von der typischen abweichenden Form verlaufen, dass sie von einem Kliniker und Arzt nicht erkannt werden, der bei der Diagnosenstellung zu sehr in Abhängigkeit sich befindet von dem ihm vorschwebenden Bilde, von den Kardinalsymptomen oder pathognomonischen Symptomen.

Unter diesen Erkrankungen nehmen diejenigen der Niere und besonders des Nierenbeckens eine hervorragende Stellung ein, ganz gleich, ob es sich um Stein, Nierenbeckenentzündung oder Nephroptose mit ihren das Nierenbecken schädigenden Folgen (Harnstauung im Nierenbecken, Gefässstrangulation usw.) und andere Affektionen der oberen Harnwege handelt.

Um Nephrolithiasis zu diagnostizieren, glauben viele die Kolikanfälle mit Schmerzäusserungen in der Lumbalgegend nicht entbehren zu können, die Diagnose Pyelitis glauben viele nur dann stellen zu müssen, wenn der Harn stark getrübt entleert wird, sich beim Stehen nicht klärt und einen deutlichen eitrigen Bodensatz hat. Und um die Beschwerden als auf Nephroptose beruhend auffassen zu dürfen, verlangen viele charakteristische Erscheinungen, Schmerzen im Hypochondrium und in der Lumbalgegend abhängig von der Körperbewegung und unabhängig von der Nahrungsaufnahme und hochgradig gesunkene palpable Nieren usw.



Das Gros der Untersucher folgt einem Schema in denjenigen Krankheitsfällen, die ausserhalb der speziellen Studieninteressen liegen. So wird die ärztliche Denkarbeit entlastet, es werden aber dadurch eine grosse Reihe hierher gehörender Fälle nicht erkannt, wenn sie in das Schema nicht passen.

Meiner Erfahrung nach verläuft ein erheblicher Teil der Erkrankung der oberen Harnwege atypisch, sozusagen larviert oder maskiert, unter dem Bilde verschiedener anderen Erkrankungen. So hat auch Pal gezeigt, dass die Steinwanderung okkult, ohne jede Schmerzen ablaufen kann. Aber auch die sprunghafte Wanderung des Steins ist oft mit verschiedenen vaskulären (Pulsspannung), muskulären und sensiblen Reflexen verknüpft, die das Bild der Krankheit komplizieren. Sowohl bei der schmerzlosen als schmerzhaften Steinwanderung kommen gastrointestinale Reflexe vor, wie Erbrechen, Stillstand der Darmfunktion und Meteorismus, letzterer als hemmender Reflex auf dem Wege des Splanchnikus. Nach Mackenzie ist dabei ein Sphinkterenkrampf recht häufig, und auch ich habe solche Fälle beobachtet.

Auch Sternberg hat seinerzeit gezeigt, dass die Nephrolithiasis öfters unter gastrointestinalen Erscheinungen abläuft, dasselbe haben bei Pyelitis Langstein, Meyer und Petersen u. a. beobachtet, andere Autoren, wie Schlesinger, Albu u. a. weisen darauf hin, dass die Nephrolithiasis unter dem Bilde eines akuten Darmverschlusses in Erscheinung treten kann. Lindemann, Schlesinger, Cohn und Reiter und andere Autoren zeigen, dass die Pyelitis unter dem Bilde einer Neuralgie des Kreuzbeins oder des Ischiadikusgebietes verlaufen kann. Vanderhoef hat eine Reihe von Fällen beobachtet, wo die Pyelitis in ihrem Fieberverlauf ganz einer Malaria glich und von anderen Aerzten auch für Malaria gehalten worden war. Mirabeau zeigt, dass eine Pyelitis ausschliesslich in der weiblichen Genitalsphäre Symptome machen kann. Langstein zeigt, dass Pyelitis unter dem Bilde einer schweren Meningitis verlaufen kann. Schmidt weist auf den Schmerz in der Ileocoecalgegend in manchen Fällen von Nierenbeckenleiden hin. Dass Nierenbeckenleiden sich lediglich durch Harnbeschwerden äussern können ist bekannt.

Weiter denken nicht alle Aerzte daran, dass eine Krankheit, um sich voll zu entwickeln, oft mehr oder weniger lange Zeit braucht, innerhalb welcher naturgemäss typische Symptome fehlen können. Dies gilt in hervorragendem Masse von den chronischen Nierenbeckenerkrankungen. Ehe es zu einer namhaften Pyurie kommt, geht ein mehr oder weniger langes latentes Stadium voraus, ohne sichtbare Eiterausscheidung. Fairschild, Lavels u. a. zeigen in diesem Sinne, dass eine Pyelitis lange Jahre bestehen könne, ohne Symptome zu machen.

Die Pyurie stellt sicher ein späteres Stadium oder eine Exazerbation einer chronischen Pyelitis dar oder eine sehr heftige akute Pyelitis. Und



doch wird infolge eines konventionellen diagnostischen Denkens der Begriff der Pyelitis oft identifiziert mit eitriger Entzündung[1]) und eine Pyelitis nur dann diagnostiziert, wenn Eiterharn entleert wird, was natürlich schon deshalb falsch ist, weil es eine Anzahl nicht eitriger Formen von Pyelitis gibt (s. S. 313).

Es muss gesagt werden, dass die Abtrennung der Urologie als gesonderte Disziplin, dass die Nichturologen, Interne sowohl als Chirurgen, vielfach das Interesse dafür verloren haben, während die Urologen wiederum abseits stehend von der Allmedizin, wie es die interne Medizin ist, es nicht immer vermögen, urologische Probleme von einer breiten Basis aus zu betrachten und zu sehr vertieft in ganz spezielle Fragen und technische Künste oft nicht die Notwendigkeit empfinden, weite Berührungsflächen mit der inneren Medizin zu suchen. Ueberdies wird dadurch, dass die Forschungsergebnisse der Urologie zum überwiegenden Teile heute in den Internen nicht oder schwer zugänglichen Zeitschriften niedergelegt werden — es existieren nicht nur Zeitschriften für Urologie, sondern auch solche für gynäkologische Urologie und chirurgische Urologie —, ein grosses Material der internen Medizin entzogen, und nur sporadisch kommt der Interne mit der Literatur in Berührung, die ihn in urologischen Fragen anregen würde. Immerhin aber sind in letzter Zeit gerade von interner Seite hochwichtige klinische Beobachtungen über die Erkrankungen der Harnwege veröffentlicht worden. Hier möchte ich vor allem Lenhartz nennen, welcher in seiner bekannten Arbeit eine bis dahin von den Internisten fast völlig verkannte, den Chirurgen (Küster, Rovsing) und Pädiatern (Escherich, Heubner) allerdings bekannte Form der Pyelitis beschrieben hat, bei welcher Bakterien ausscheiden (meist Koli), meist saurer, trüber Urin, in schwereren Fällen makroskopisch bemerkbarer Eiterharn oder Blutharn, meist positiver Eiweissbefund gefunden wird, und die unter Fieberbewegungen rezidivierend abläuft. Mikroskopisch werden reichlich Eiterzellen, oft rote Blutkörperchen, massenhaft Bakterien, Schleim und Fibrin gefunden. Der Fieberverlauf ist nach Lenhartz meist zyklisch.

Diese akute fieberhafte Pyelitis zeigt nur mehr oder weniger schwere Allgemeinerscheinungen (Erbrechen, Kopfschmerz, Gliederschmerz, Rückenschmerz) und lokale Erscheinungen, die auf eine Erkrankung des Nierenbeckens direkt hinweisen, so Druckschmerz der Niere bei bimanueller Tastung, Druckschmerz der Lumbalgegend oder tastbare Anschwellung des Nierenbeckens. Diese lokalen Symptome können aber nach der Erfahrung von Schickele, Oppenheimer u. a., wie auch nach meinen langjährigen Beobachtungen vollständig fehlen.

Die Beobachtungen Lenhartz' haben von anderer Seite (F. Müller)

1) Ehrhardt und Garrel sagen: unter Pyelitis versteht man die eitrige Entzündung des Nierenbeckens.



Bestätigung gefunden und Anlass gegeben zur bakteriellen Erforschung der schon vor Lenhartz bekannten bakteriellen Aetiologie der Nierenbeckenentzündung (Rovsing, Heubner), wobei als häufigster Erreger dieser Krankheit das Bacterium coli festgestellt worden ist. Ich verweise hier vor allem auf die ausgezeichneten neueren internen Arbeiten von Meyer-Betz, Hess, Scheidemandel u. a.

Ausser der akuten fieberhaften Pyelitis gibt es eine chronische schleichende, deren Symptome zunächst gar nicht an Pyelitis denken lassen. Und auch der akuten Pyelitis geht sehr oft eine latente chronische Pyelitis vorher und folgt ihr, ganz abgesehen von der so häufigen rezidivierenden Pyelitis (Kermauner), wo in der Zeit zwischen den Anfällen ein latenter Krankheitszustand des Nierenbeckens besteht.

Noch häufiger wie die Nephrolithiasis und die Pyelitis ist die Dilatation des Nierenbeckens infolge Harnstauung. Nach Völcker entleert sich das Nierenbecken mit jeder Harnleiterkontraktion vollständig. Ein sicheres Kriterium einer beginnenden Dilatation ist der mittels Ureterenkatheterismus zu führende Nachweis von Residualharn im Nierenbecken. Völcker unterscheidet eine Pyelektasie (Dilatation des anatomischen Nierenbeckens allein) und eine Nephrektasie (Dilatation des anatomischen Nierenbeckens und der Kelche). Letztere führt zur Hydronephrose.

Schon das nicht infizierte Nierenbecken kann Beschwerden veranlassen, vielmehr noch tut es aber eine hinzutretende Infektion, eine Pyelitis, die gerade in einem erweiterten Nierenbecken besonders leicht entsteht.

Es ist wohl a priori fraglos, dass die Erweiterung des Nierenbeckens meist eine Folge der Nephroptose ist, und zwar nicht nur der hochgradigen, sondern auch der geringgradigen, die sich oft gar nicht durch Palpation nachweisen lässt. Diese aprioristische Annahme wird durch die häufigen pyelographischen Befunde von Nierenbeckendilatation bei Nephroptose hohen und geringen Grades durchaus bestätigt. Sie entsteht durch eine vielleicht nur geringgradige Verengerung des Ureters durch Abknickung. Da ist es denn interessant, dass nach den Versuchen von Hess eine experimentell geringe Ureterenverengerung oft eine viel hochgradigere Nierenbeckenerweiterung bedingt als eine starke Verengerung oder eine vollständige Unterbindung, und Mirabeau fand, dass bei Verengerung des Ureters trotz Durchgängigkeit desselben eine viel hochgradigere Hydronephrose sich bildet, als man erwartet. Meines Erachtens dürfte ein vollständiger Verschluss des Ureters reflektorisch eine Hemmung der Harnsekretion bedingen. Die Nierenbeckenerweiterung in ihren extremen Graden, die Hydronephrose, ist längst bekannt, die geringen Grade sind erst in letzter Zeit dank dem Ureterenkatheterismus und der Pyelographie bekannt geworden. Nächst den Chirurgen (Völcker) haben besonders die Gynäkologen dazu beigetragen, die Kenntnis der Nierenbeckenerweiterung zu vermitteln (Stöckel u. a.) und ihre grosse Häufigkeit darzutun. Gravidität und Affektionen im kleinen

Becken (Exsudate, Narbenbildung, Tumoren, Salpingitis) sind sehr häufig die Ursache von Verengerung des Ureters, welche ihrerseits zu Harnretention und Erweiterung des Nierenbeckens führen.

Schon Landau (Berliner klin. Wochenschr. 1888) hat den Zusammenhang von Hydronephrose und gynäkologischen Erkrankungen erkannt und Jolly weist auf die durch letztere hervorgerufene Ureterenkompression unter anderem als Entstehungsursache der Hydronephrose hin. Neuere Gynäkologen (Mirabeau, Schickele) weisen auf Grund der mit Hilfe des Ureterenkatheterismus und der Pyelographie gewonnenen Erfahrungen auf die Häufigkeit der infolge gynäkologischer Erkrankung entstandenen, oft nur geringgradigen Nierenbeckenerweiterung hin. Schickele hat aber auch bei Abwesenheit gynäkologischer Erkrankungen dieselbe oft beobachtet, weiss aber keine Ursache für dieselbe anzugeben. Mir erscheint es fraglos, dass in letzterer Gruppe als ätiologischer Faktor die Nephroptose zu gelten hat. In früheren Jahren wurde mit Hilfe einfacher palpatorischer Methoden nach Nephroptose gefahndet und mehr oder weniger sicher der Zusammenhang vorhandener Beschwerden mit der Nephroptose erkannt. Heute wird vielfach die einfache Methode vernachlässigt, und man entdeckt mit Hilfe komplizierterer Methoden den Zusammenhang der Beschwerden mit einer Pyelektasie, welch letztere oft bloss eine Folge der Nierensenkung ist. Im erweiterten Nierenbecken tritt leicht eine Infektion ein (Hartmann), wie schon Schmidt und Aschoff experimentell nachgewiesen haben.

Ueber den Weg der Infektion sind die Akten nicht geschlossen. Während Opitz, Ahlbeck u. a. eine aszendierende Infektion annehmen, auch da, wo die Blasenschleimhaut vollständig gesund befunden wird, spricht sich Mirabeau wie schon Albarran ganz für eine hämatogene Infektion aus. Gegen eine aszendierende Infektion sprechen vielleicht die Versuche Siebers, welcher an Tieren nach künstlich erzeugter Nierenbeckenstauung Zystitis erzeugte, ohne dass eine Pyelitis sich daran schloss. Doch hat Hess neuerdings nachgewiesen, dass eine freilich unbedeutende Nierenbeckenentzündung aszendierend von der Blase entstehen kann, allerdings nicht auf dem Schleimhautwege, sondern längs der Muskularis und Mukosa des Ureters. Auch Meyer-Betz hält es zum mindesten für sehr wahrscheinlich, dass die Kolibakterien, ohne die Blase zu infizieren, bis ins Nierenbecken heraufwuchern, begünstigt durch die von Aschoff konstatierten buchtenbildenden Längsfalten der Ureterenschleimhaut. Chirurgische Beobachtungen sprechen ebenfalls für die Möglichkeit der aszendierenden Pyelitis (Lindemann). Für die Schwangerschaftspyelitis nimmt Kehrer ein Klaffen der Ureterenmündungen mit Herabsetzung des Tonus der Ureteren als ein die aszendierende Infektion begünstigendes Moment an.

Ob eine gesunde Niere Bakterien aus dem Blut durchlässt und auf diese Weise eine hämatogene Nierenbeckeninfektion entstehen kann, diese



Frage wird von verschiedenen Experimentatoren verschieden beantwortet. Schon Biedl und Kraus haben gefunden, dass Bakterien durch normale Gefässe treten können und nach Injektion in die Blutbahn im normalen Harn ausgeschieden werden, und zwar schon nach einigen wenigen Minuten, auch Rolly hat gefunden, dass die gesunde Niere Bakterien ausscheiden kann. Andere Experimentatoren dagegen (Wyssokowitsch) leugnen die Durchlässigkeit der normalen Niere für Bakterien und Asch hat gefunden, dass nur eine kranke, Eiweiss und Erythrozyten ausscheidende Niere Bakterien durchzulassen imstande ist. Auch Koch und Nötzel halten eine Nierenschädigung für eine notwendige Vorbedingung für den Durchtritt von Bakterien in den Harn. Neuerdings hat Hess einwandfrei nachgewiesen, dass nach Injektion von Bakterien in die Blutbahn in kürzester Zeit Bakterien im Harn auftreten, die Ausscheidung hört aber sehr bald auf. Auch wirkt der normal saure Harn bakterizid (Lehmann, Richter) auf gewisse Mikroorganismen, ein Umstand, der nach Meyer-Betz auch für das Bacterium coli Geltung hat. Jedenfalls dürfte eine Infektion des Nierenbeckens auf hämatogenem Wege in der Regel erst bei vorhandener Harnretention stattfinden und nur ausnahmsweise, bei stark herabgesetzter Widerstandskraft des Organismus und starker Virulenz der Bakterien eine primäre Pyelitis ohne Harnretention zustande kommen.

Ausserdem kommt die Infektion vom Darm aus in Betracht, die ihre Erklärung findet in der von Franke nachgewiesenen engen Beziehung des Lymphapparates des Darms und der Niere.

Franke vindiziert der Obstipation eine grosse Bedeutung bei der Entstehung der Kolipyelitis, während andere Autoren, wie Marcus, Stern u. a. den Zusammenhang zwischen Pyelitis und Obstipation leugnen. Jedenfalls scheint es nach Neisser sicher zu sein, dass die normale Darmschleimhaut für Bakterien ganz undurchlässig ist. Zwar sind nach Conradi normale Organe meist bakterienhaltig, doch kann dieser Befund durch Bakterieneintritt auf dem Tonsillarwege usw. erklärt werden.

Nach Garnier und Simon wird die Darmschleimhaut von Bakterien nur dann passiert, wenn sie lädiert ist. Da nach den Untersuchungen von Padua Bakterien, die in die Pfortader gelangt sind, in der Leber vernichtet werden, andererseits aber Posner nach experimentellem Darmverschluss Uebertritt von Kolibazillen in die Blutbahn festgestellt hat, so muss angenommen werden, dass entweder die Bakterien aus dem Darm zunächst in die Lymphbahn gelangen und von dort in die Blutbahn, oder dass nach dem Uebertritt derselben in die Pfortader nur eine besondere Disposition, wie allgemeine Widerstandslosigkeit bzw. Funktionsuntüchtigkeit der Leber, das Erscheinen der Bakterien in der Blutbahn begünstigen. Demnach kann eine Infektion des Nierenbeckens vom Darm aus entweder direkt auf dem Lymphwege erfolgen oder durch Vermittlung der Blutbahn, also hämatogen.

Ich habe mehrfach bei Pyelitis Urobilinurie[1]) beobachtet, welche mit der unter geeigneter Behandlung schwindenden Pyelitis auch verging. Das spricht dafür, dass gelegentlich die Pyelitis zur Allgemeininfektion führt oder Teilerscheinung einer solchen ist. Da die Ursache der Pyelitis meist eine Koliinfektion ist, so dürfte es sich in solchen Fällen um Kolisepsis handeln.

Die Anschauung Baumgartens, dass der Kolibazillus keine Infektion verursacht, dürfte heute verlassen sein. Lenhartz, Jacob, Brian u. a. haben durch das Blutkulturverfahren einwandfrei eine Kolisepsis begründet, und sind von den Autoren auch Fälle beschrieben worden, wo dieselbe mit Pyelitis, Cholezystitis und Urobilinurie einhergingen. Lindemann hat eine Cholezystitis operiert, wo sowohl in der Gallenblase als im Harn keine Kolibazillen nachgewiesen werden konnten. In einem anderen Falle Lindemanns wurde eine Cholezystitis operiert, die sekundär von einer Kolipyelitis entstanden war. Einer meiner Fälle gehört ohne Zweifel hierher, bei dem aber leider die ambulante Untersuchung der Kranken in der Rostocker Poliklinik und spätere Besuche zu Hause eine bakterielle Blutuntersuchung nicht zuliessen. Die Erkrankung erfolgte, ganz wie in einem von Jacob beschriebenen Fall von Kolisepsis, nach Abort. Nach Jacob kann die Kolisepsis sowohl auf dem Wege des Gallenapparates entstehen, in Uebereinstimmung mit dem schon von Naunyn erhobenen Befund von Kolibazillen bei Empyem der Gallenblase, als auch von dem Nierenbecken aus.

Bei Pyelitis ist nach Scheidemandel das Blut steril in den Fällen, wo eine Allgemeininfektion nicht vorhanden ist[2]).

Nach Oppenheimer teilen wir die Pyelitis in folgende Formen ein:

1. akute: serofibrinöse, eitrige, diphtheritische, gangränöse.
2. chronische: proliferierende, granulöse, zystische, glanduläre.

Daraus ersehen wir schon, dass durchaus nicht immer bei Pyelitis Eiter im Harn vorhanden zu sein braucht, wie die Aerzte und auch manche Kliniker heute noch glauben. Diese Erkenntnis ist sehr wichtig für die Diagnose. Wir finden dann aber verschiedene andere Elemente im Sediment des oft vollständig klaren Harnes.

Nach Oppenheimer wird eine Infektion durch folgende Bedingungen begünstigt: Urinstauung, venöse Hyperämie mit Auflockerung der Gewebe,

1) Langstein nennt als Komplikation der Pyelitis der Kinder den Ikterus; Rach und v. Reuss wollen klinisch und ätiologisch Ikterus und Pyelitis zu einem einheitlichen Krankheitsbild vereinigen.

2) Die Gallenblase kann ausser durch Koinfektion auch auf einem anderen Wege durch die Niere in Mitleidenschaft gezogen werden, nämlich durch den von einer Wanderniere ausgeübten Zug, wie Marwedel glaubt, welcher Zug nach Weisker dadurch zustande kommt, dass enge Beziehungen zwischen dem Nierenbindegewebe und der Gallenblase und deren Ausführungszügen besteht. Allerdings hat sich Körte von solch einem Zusammenhang zwischen Wanderniere und Gallenblasenleiden nicht überzeugen können.

Schädigung durch Trauma (Stein), alte entzündliche Zustände, verminderte Schutzkräfte des Organismus.

Nach Völcker ist bei Pyelitis das Nierenbecken erweitert, sei es, dass die Erweiterung das Primäre ist, sei es, dass die Pyelitis das Primäre ist und zur Erweiterung führt. So findet man denn pyelographisch und beim Ureterenkatheterismus die Pyelitis durch Pyelektasie gekennzeichnet.

Die oben skizzierten Krankheitsbilder lassen sich somit sehr wohl durch objektive Untersuchungsverfahren nachweisen, ebenso wie auch die Nierensteine sich nephrographisch (Ureterenkatheterismus, Chromozystoskapie, Pyelographie), darstellen lassen, obzwar ein negatives Resultat der Nephrographie das Vorhandensein eines, z. B. kleinen Harnsäurekonkrements nicht ausschliesst (Klienenberger, Casper). Doch darf sich ein Kliniker zufrieden geben mit der Erkenntnis, dass er mit diesen Methoden die Diagnose zu stellen in der Lage ist? Durchaus nicht. Denn wenn auch ein interner Kliniker, dessen spezielle Interessen sich dieser Frage zugewandt haben, bei allen Kranken systematisch diese Methode durchführt, und unter den so untersuchten Fällen die einschlägigen Fälle herausfindet, wie es z. B. kürzlich Hohlweg getan hat, so ist es doch schlechterdings unmöglich, in allen Abteilungen aller Kliniken und Krankenhäuser alle Kranken systematisch und schematisch dieser Untersuchung zu unterwerfen. Man wird meist nur eine mehr weniger ausgewählte Anzahl von Kranken nephrographieren, pyelographieren, zytoskopieren usw. können. Noch geringer wird die Zahl der ambulatorisch behandelten Kranken sein, an denen die Durchführung dieser Methoden möglich ist. Und die grosse Masse der Kranken im Lande wird eben ambulatorisch behandelt. Und schliesslich müssen wir doch bedenken, dass eine sehr grosse Zahl von Aerzten im Reiche überhaupt nicht die Möglichkeit haben, diese Verfahren anzuwenden. Wir dürfen nicht in egoistischer Weise ausschliesslich an uns selbst denken und die Medizin nach einer Richtung ausbilden, die nur uns und einer kleinen Anzahl von anderen privilegierten Aerzten nützlich ist, dem das Gros der Aerzte und ihrer Patienten aber absolut nicht folgen können. Dass das aber vielfach heute so ist, ist eine empfindliche Schattenseite der glänzenden modernen Klinik!

Es ist Aufgabe des Klinikers, auch einfache diagnostische Methoden zu üben und zu lehren. Methoden, die ihn in den Stand setzen, unter den klinischen und poliklinischen Kranken diejenigen sicher zu erkennen, welche den komplizierten Untersuchungsmethoden unterworfen werden sollen, Methoden, die dem Arzt übermittelt, demselben die Möglichkeit geben, mit mehr oder weniger Sicherheit und Wahrscheinlichkeit selbständig Erkrankungen der oberen Harnwege zu erkennen ohne komplizierte Apparatur, und wenigstens sich Klarheit darüber zu verschaffen, dass die vom Kranken geäusserten Beschwerden und Leiden eben von den oberen Harnwegen ausgehen.



Es muss betont werden, dass nach meiner langjährigen Erfahrung, die Erkrankungen des Nierenbeckens, besonders bei Frauen[1]) überaus häufig gefunden werden können, wenn man nur darauf achtet. Sehr häufig ist die Dilatation, sehr häufig auch die Pyelitis. Denn ausser dem von einer primären Blasenerkrankung (Gonorrhoe, Rückenmarkserkrankungen, Prostatahypertrophie) aszendierenden Prozess gibt es vielerlei Ursachen für eine infektiös-entzündliche Pyelitis. Ich nenne die Schwangerschaftspyelitis, die Menstruationspyelitis[2]), die Deflorationspyelitis (Rovsing, Wildbolz, Sippel), die Pyelitis, entstanden durch Ueberwandern der Infektionserreger von dem Dickdarm auf das Nierenbecken, die Pyelitis, entstanden auf hämotogenem Wege [Furunkulose (Israel), Karbunkel, Angina (Lilienthal), Typhus (Reigner), Scharlach, Panaritium (Riedel) und andere Infektionskrankheiten]. Wenn man erst auf diese Dinge anfängt zu achten, so wird man überrascht, wie häufig die Pyelitis ist und wie sehr oft sie unerkannt bleibt, weil sie eben oft keine charakteristischen subjektiven Erscheinungen macht (s. S. 308) und weil auch der Harn oft nur sehr geringe, nur bei dahin gerichteter spezieller Aufmerksamkeit auffindbare Veränderungen zeigt. Tietze hat einen Fall operiert von Pyonephrose, wo der Urin dauernd frei war von Eiweiss, Eiter und Blut. Die von Liefschütz gebrachte Angabe, dass der Eiweissgehalt bei Pyelitis auffallend hoch ist, ist entschieden nicht richtig. Es fehlt Eiweiss meiner Erfahrung nach oft vollständig und oft wird der Harn so klar entleert, dass eine Sedimentuntersuchung vielfach für überflüssig erachtet wird, das Sediment ist aber so spärlich und wird bei mikroskopischer Untersuchung pathologischer Formbestandteile nur in so geringer Menge und nur bei grosser Aufmerksamkeit gefunden, dass Kliniker und Aerzte, die keine speziellen persönlichen Erfahrungen auf diesem Gebiet haben, an eine Erkrankung der Harnwege überhaupt nicht denken. Lindemann hat ebenfalls nicht selten bei Pyelitis den Harn klar gefunden und Eiweiss vermisst. Das Fehlen von Albuminurie und Eiter bei Pyelitis ist durchaus verständlich, wenn man sich die pathologisch-anatomischen Formen der Pyelitis vor Augen hält (S. 313). In diesen Fällen finden wir aber immer noch mehr oder weniger Erythrozyten. Bei der Nephrolithiasis lässt die Harnuntersuchung oft auch vollständig im Stich, wie Sternberg seinerzeit in einer Arbeit dargetan hat. Doch diese Beobachtungen Sternbergs beziehen sich auf augenfällige Elemente im

1) Ich gehe nicht fehl, wenn ich sage, dass von den gesamten Frauen, die wegen Rückenschmerzen, Schmerzen in der Seite, Schmerzen in abdomine oder Urinbeschwerden eine Poliklinik für innere Krankheiten aufsuchen, jede 3.—4. irgendeine Erkrankung der Harnwege hat.

2) Lenhartz und ebenso Scheidemandel haben eine Beziehung des Auftretens einer fieberhaften Pyelitis zur Menstruation konstatiert, und es dürfte die von Riebold beschriebenen prämenstruellen Temperatursteigerungen zum Teil wohl auf einer Pyelitis beruhen. Auch Hartmann hat Fälle von menstrueller Pyelitis beobachtet, wo die Menstruation selbst vollständig ausblieb.



Sediment, gewisse ganz unbedeutend erscheinende, bei nicht darauf gerichteter Aufmerksamkeit meist übersehene Elemente (siehe unten) finden sich fast regelmässig bei Nephroiasis. Bei der Nephroptose und der durch dieselbe hervorgerufenen Nierenbeckendilitation fehlen pathologische Harnbestandteile meist gänzlich und dasselbe kann man von Dilatation des Nierenbeckens infolge Gravidität und gynäkologischen Erkrankungen sagen. Schliesslich gibt es nicht nur interstitielle, sondern auch parenchymatöse Nephritiden selbst schwerster Art, welche ohne Albuminurie verlaufen und wo pathologische Bestandteile fehlen, wie z. B. bei tuberkulösen Individuen. In anderen derartigen Fällen sind pathologische Elemente, wie rote Blutkörperchen und Leukozyten in nur ganz geringer Menge vorhanden, bei vollständig klar aussehendem Harn und bei Fehlen von Albumen. Es muss hier gesagt werden, dass heute der jüngere klinische Nachwuchs, die Assistenten und ihre Diszipeln, zu deren Befugnissen die Harndiagnostik gehört, nicht mehr in dem Masse dem Studium der Harnsedimente Interesse und Aufmerksamkeit schenkt, wie es früher der Fall war. Ist es auch dadurch zu erklären und zu entschuldigen, dass heute die vielen neuen und zeitraubenden Laboratoriumsmethoden, die neuen Aufgaben und Probleme fast ins Unermessliche angewachsen sind und sowohl Interesse als auch Zeit des jungen Klinikers voll absorbieren, so ist es trotzdem zu bedauern, denn es ist auf diesen Umstand zurückzuführen, dass es heute vielfach üblich geworden ist, die Harnsedimente nur dann zu untersuchen, wenn Eiweiss gefunden ist!

So kommt es, dass Erkrankungen der Harnwege öfters vollkommen übersehen werden. Es gehen dann die verschiedensten Krankheiten der Harnwege unter den verschiedensten falschen Diagnosen[1]): Ulcus ventriculi, Hysterie, Neurasthenie, Appendicitis, Rheumatismus — und in der Gutachtertätigkeit — Simulatio!

Es ist nicht allein die genaue Urinuntersuchung, die in den einschlägigen Fällen Aufklärung bringt, sondern es ist auch eine methodische Untersuchung des Kranken selbst, auf die ich zunächst eingehen möchte. F. Müller hat zurzeit in seiner Diskussionsbemerkung zum Vortrag von Lenhartz mit Recht betont, dass die Unterscheidung der fieberhaften Pyelitis von anderen Infektionskrankheiten klinisch grosse Schwierigkeiten bieten kann. Lenhartz selbst weist auf den pneumonieähnlichen Verlauf der Pyelitis hin, und Scheidemandel hat vollständig Recht mit der Beobachtung, dass rezidivierende Fälle vollkommen einer Rekurrens ähneln können. Schliesslich ist in vielen Fällen das Fieber ganz atypisch, bald nach dem Typus einer Kontinua, bald remittierend, bald intermittierend mit typischen Schenkelfrösten, Malaria gleichend, bald unregelmässig.

1) Aehnliche betrübende Beobachtungen hat auch Lindemann, ein Chirurg, gemacht.



In solchen Fällen kann eine methodische Untersuchung des Kranken mit Zuhilfenahme einfacher Handgriffe den Arzt befähigen, eine Affektion des Nierenbeckens zu erkennen. Seit vielen Jahren wende ich zu diesem Zweck folgendes Verfahren an: Mit dem Ulnarrand und zwar mit dem Kleinfingerballen der rechten quer zur Lumbalgegend gehaltenen Hand führe ich kurze leichte, aber doch genügend kräftige Stösse aus. Die Richtung des Stosses soll nicht gerade von vorn nach hinten gehen, wobei der Muskelbauch des Lumbodorsalis direkt getroffen wird, sondern von hinten aussen nach vorn innen, derart, dass die weichen Teile der Lumbalgegend, die vom Latissimus dorsi gebildet werden, erschüttert werden. Diese Stösse wirken bei gewissen Erkrankungen der Niere und des Nierenbeckens schmerzerzeugend, während normaliter kein Schmerz dabei entsteht[1]) (Sukkussionsschmerz).

Anfangs wandte ich diesen Handgriff zur Diagnosenstellung von akuten Nierensteinkoliken an. Es war mir aufgefallen, dass manche Fälle von Nierensteinkolik beim Druck auf die Lumbalgegend schmerzhaft sind, andere Fälle aber nicht, wo es sich zweifellos auch um Nierenkoliken handelte. In diesen letzteren Fällen konnte ich denn durch den erwähnten Handgriff regelmässig Schmerzen auf der betreffenden Seite erzeugen, während die andere Seite schmerzlos bei der Sukkussion war. War vor mir die Zuverlässigkeit des Handgriffs an einwandsfreien Fällen sichergestellt, und war durch Prüfung der Schmerzhaftigkeit an notorisch gesunden Individuen von mir festgestellt, dass normaliter die Sukkussion keinen Schmerz erzeugt, so konnte ich auch in atypischen Fällen von akutem Nierensteinanfall oder chronischen Nierensteinbeschwerden auf Grund des Sukkussionsschmerzes zur richtigen Diagnose gelangen, wo erstens die spontanen Schmerzen vom Kranken nicht wie gewöhnlich in der Lumbalgegend und linken Flanke, sondern irgend wo anders im Leibe empfunden wurden (larvierte Formen der Nephrolithiasis) und wo die Druckschmerzhaftigkeit der Nierengegend fehlte.

Ursprünglich glaubte ich, dass der Sukkussionsschmerz typisch wäre für Nierensteine. Doch später fand ich, dass abgesehen von der manifesten Pyelitis es zahlreiche Fälle von larviert oder maskiert verlaufenden Pyelitiden gibt, die ebenfalls auf die Sukkussion mit Schmerz reagieren. Auch tun es, wie ich weiter beobachtete, manche Fälle von Nephroptose und schliesslich auch manche Fälle von Nephritis. Auch die oben erwähnten Nierenbeckenstauungen gehören hierher. Leitet auch nicht selten ein Druckschmerz in der Nierengegend auf eine Erkrankung hin, so fehlt in zahlreichen Fällen der Druckschmerz vollständig, wie auch die Autoren angeben, die durch Ureterenkatheterismus und Pyelographie

1) Israel hat seinerzeit einen ähnlichen Handgriff empfohlen. Er klopft mit den Fingerspitzen auf die Lumbalgegend, wobei bei gewissen Affektionen der Niere Schmerz erzeugt wird. Schmidt empfiehlt das Beklopfen der Lumbalgegend mit der geballten Faust.



die Diagnose sichergestellt haben (Oppenheimer, Schickele u. a.). Auch in solchen Fällen kann durch Sukkussion Schmerz erzeugt werden.

So muss ich denn den oben genannten Handgriff als äusserst wichtigen diagnostischen Behelf empfehlen, der immer ausgeführt werden muss, wo nur irgendwelche Schmerzen im Rücken, im Kreuz oder im Leibe bestehen oder wo irgendwelche Beschwerden beim Wasserlassen (Brennen, Schmerzen, Pollakurie, Oligurie, Polyurie usw.) vorhanden sind. Denn diese Beschwerden beim Wasserlassen und andere Blasenerscheinungen sind durchaus nicht immer, wie es häufig geschieht, auf eine Zystitis zurückzuführen, sondern kommen noch häufiger bei Erkrankungen der oberen Harnwege vor, infolge eines renovesikalen Reflexes (Blum, Guyon), wie aus den Lehr- und Handbüchern der Urologie zu ersehen ist. Wulff geht sogar so weit, dass er als primäre Zystitis nur die gonorrhoische anerkennt, sonstige Blasenbeschwerden aber immer auf eine Erkrankung der oberen Harnwege zurückführt. Das ist sicher zu weit gegangen, sofern die Beschwerden bei Rückenmarksleiden, Prostatahypertrophie usw. bekanntlich auf eine Affektion der unteren Harnwege zurückzuführen sind. Immerhin aber beruhen die vulgären Blasenbeschwerden sicher meist auf einer Nierenbeckenaffektion.

Ein anderes sehr wichtiges Moment zur Feststellung dessen, dass es sich in den genannten unklaren Fällen tatsächlich um eine Affektion der Harnwege handelt, ist der Harnbefund.

Zwar fehlt bei unkomplizierter Nephrolithiasis immer, bei Pyelitis sehr oft und gelegentlich auch bei Nephritis — sowohl interstitieller als auch parenchymatöser — jede Spur von Eiweiss, so dass wir den Eiweissbefund bei der Entscheidung der hier zu lösenden Frage ausschalten können, doch wenn man erst regelmässig, wie ich es jahrelang getan habe, das Harnsediment auch dort untersucht, wo Eiweiss fehlt und wo der Harn auf den ersten Blick klar erscheint und wo auch sonst nicht die geringsten Anzeichen eines Harnleidens bestanden, — mit einem Wort, wenn man erst eine grosse Zahl normaler Harne untersucht hat, und genaue Kenntnis hat von den Eigenschaften des Sediments gesunder Menschen (es ist ein Irrtum, wenn manche glauben, der normale Harn hätte kein Sediment, jeder Harn hat, wenn auch ein geringes Sediment aus abgestossenen Epithelien und wenigen Leukozyten), dann kommt man zum unanfechtbaren Schluss, dass in besagten Fällen leicht zu übersehende und nur bei dahin gerichteter Aufmerksamkeit auffindbare pathologische Elemente im Harnsediment vorhanden sind, die bei notorisch gesunden Individuen konstant fehlen. Das sind in erster Linie rote Blutkörperchen in geringer Menge. Vereinzelte rote Blutkörperchen im Präparat sind schon stark verdächtig, sind aber in jedem Gesichtsfeld welche, vielleicht 2, 3, 5 oder mehr da, so bedeutet das mit absoluter Sicherheit einen pathologischen Blutaustritt in die Harnwege.



Meine langjährigen Erfahrungen decken sich ganz mit denen Caspers, welcher sagt, dass die Beimengung von Blut im Harn auch in minimalsten Mengen immer etwas Pathologisches ist und von diagnostischer Wichtigkeit sei.

In der internen Literatur wird auf diese, nur bei sorgfältiger mikroskopischer Untersuchung zu konstatierende „Minimalblutung" kaum aufmerksam gemacht; so wird sie von Blumenthal in seinem sonst so reichhaltigen und auf modernen Grundlagen stehenden Handbuch der speziellen Pathologie des Harns vollständig übergangen. Und in manchen Lehrbüchern der inneren Medizin, wie z. B. im Vierordt, findet man auffallender Weise die irrtümliche Ansicht ausgesprochen, dass rote Blutkörperchen zu den normalen Harnbestandteilen gehören. Selbstverständlich besagt der Befund von roten Blutkörperchen noch nicht ihre Herkunft aus den oberen Harnwegen. Aber der Sukkussionsschmerz zeigt dann doch an, dass ein schmerzerzeugender Prozess in der Niere bzw. Nierenbecken vorhanden ist und da haben wir ein Recht darauf, dort, wo durch den Blutkörperchenbefund eine Erkrankung der Harnwege überhaupt angezeigt wird, bei dem Vorhandensein des Sukkussionsschmerzes die Erkrankung in die oberen Harnwege zu verlegen.

Es finden sich rote Blutkörperchen im Harn:

1. bei Nierenstein regelmässig,
2. gelegentlich bei Nephroptose infolge Blutstauung durch Strangulation der Gefässe,
3. bei Paranephritis,
4. bei Nierentuberkulose,
5. bei Nierenbeckenstauung aus verschiedenen Ursachen,
6. bei Tumoren.

Bekanntlich stellt auch die Nephritis ein Kontingent für die manifeste Hämaturie als auch für die nur mikroskopisch erkennbaren Blutkörperchenbefunde im Harn.

Nun gibt es eine Haematuria sine materia, die essentielle Nierenblutung Nitzes, wo im Harn sonstige Kriterien der Nephritis vermisst werden und welche oft von Koliken begleitet ist. Bei operativer Freilegung der Niere ist dieselbe äusserlich ganz normal. Senator erklärt diese Nierenblutung als renale Hämophilie, Lequeu hält eine Neuralgie für die Ursache einer zum Blutaustritt führenden Hyperämie, während Klemperer der Blutung eine neuropathische Lähmung der Vasokonstriktoren zu Grunde legen will. Andere Autoren wie Rovsing, Pousson, Casper und besonders Israel konnten bei genauer anatomischer Untersuchung gewisse pathologische Veränderungen nachweisen, wie Torsion der Nierengefässe, Schwartenbildung der Kapsel, hauptsächlich aber chronische interstitielle parenchymatöse Veränderungen der Nierensubstanz selbst, während Zuckerkandl, Hofbauer u. a. in solchen Fällen zuweilen eine Glomerulonephritis fanden.

Doch gibt Rovsing zu, dass es Nierenblutungen gibt, bei denen keinerlei derartige Veränderungen nachgewiesen sind, auch Zinner hat solche Fälle beobachtet.

Wie dem auch sei, wie eine manifeste Hämaturie, so kann auch eine nur mikroskopisch nachweisbare Blutung bei vollständiger Abwesenheit von Albumen und Zylindern sehr wohl auf die Nieren bezogen werden.

Nach Casper ist diese renale Blutung oft einseitig, einseitig auch die Koliken.

Und so ist es nicht zu verwundern, dass, wo wir bei Blutkörperchenbefund im Urin keine andere Ursache für dieselbe finden können, und die Blutung auf die Niere zu beziehen gezwungen sind, oft ein einseitiger Sukkussionsschmerz vorhanden ist.

Finden wir bei Vorhandensein von roten Blutkörperchen im Urin keine Sukkussionschmerzen, so fehlen die Anhaltspunkte für die Annahme, dass die Quelle der Blutung die oberen Harnwege sind, obwohl in gewissen, gleich zu bezeichnenden Fällen, trotz einer Affektion im Bereich der oberen Harnwege der Sukkussionsschmerz fehlen kann.

Im akuten Anfall von Nierensteinkolik sind, wie ich mich durch langjährige regelmässige zahlreiche Sedimentuntersuchungen überzeugt habe — was übrigens zuerst von Greiffenhagen gefunden und auch von anderen Autoren (Karo, Casper) konstatiert worden ist — regelmässig rote Blutkörperchen vorhanden, oft nur in ganz geringer, nur durch sorgfältige Untersuchung nachweisbarer Menge, oft aber in leicht erkennbaren Mengen, 5—10—15—30 und mehr im Gesichtsfeld.

Nach Israel kann bei eingeklemmten Uretersteinen Blut im Urin vollständig fehlen, während nach Casper bei mikroskopischer Untersuchung bei Uretersteinen kaum je rote Blutkörperchen im Urin vermisst werden.

Wenn der Anfall bei Nephrolithiasis zu Ende ist, schwindet meist auch der Sukkussionsschmerz nach einigen Tagen, während der Befund von roten Blutkörperchen oft noch viele Tage oder selbst Wochen fortbesteht. Daher dürfen wir bei einem Kranken, den wir erst nach dem Anfall zu sehen bekommen, wegen des Fehlens eines Sukkussionsschmerzes eine Nephrolithiasis nicht ausschliessen. Bei chronischen Nierensteinbeschwerden ist der Sukkussionsschmerz fast stets nachzuweisen, gleichzeitig meist auch die roten Blutkörperchen im Harnsediment. Verläuft die Nephrolithiasis wie so oft latent, d. h. beschwerdefrei, so wird kein Sukkussionsschmerz erzeugt.

Es fehlt ferner sehr oft der Sukkussionsschmerz bei chronischer Nephritis, denn ebenso wie die subjektive Schmerzempfindung, so entsteht auch der Sukkussionsschmerz bei Nephritis als Folge der Kapselspannung durch die kongestionelle Parenchymschwellung der Niere, besonders in Fällen, wo die Kapsel fibrös verdickt ist (Israel, Pousson). Wo diese Bedingungen fehlen, fehlt bei Nephritis auch der Schmerz. Wie dem auch sei, das Fehlen von Sukkussionsschmerz bei Vorhanden-

sein von roten Blutkörperchen im Urin berechtigt uns natürlich nicht zu der Annahme, dass eine Affektion der unteren Harnwege vorliegt. Auch das Fehlen jeglicher, auch der geringsten Harnveränderungen schliesst keineswegs eine Erkrankung der oberen Harnwege aus. Beispielsweise kann bei Nierenbeckendilatation zuweilen der Harn vollständig normal sein.

Hatte ich in der ersten Zeit meiner Beobachtungen mich auf das Vorhandensein des Sukkussionsschmerzes und von roten Blutkörperchen im Urin stützen müssen, so habe ich im Laufe weiterer Studien meine Aufmerksamkeit auf ein drittes Kriterium gelenkt, und das ist der Psoasschmerz. Die Ausübung der Tiefenpalpation hat mich naturgemäss darauf gebracht, das Verhalten der die hintere Bauchwand bildenden Gebilde zu studieren. Und da fand ich denn, dass ganz besonders der Musculus psoas ein vorzüglicher Fond für die Tiefenpalpation sei, besonders, wenn man denselben durch aktives Heben des im Kniegelenk gestreckten Beines sich anspannen lässt — ein Verfahren, das Lentzmann, Meltzer und ich unabhängig voneinander angegeben haben, welches aber leider nur von sehr vereinzelten Klinikern berücksichtigt worden ist. Ich habe zunächst gefunden, dass bei Appendizitis (da bei akuter Appendizitis nur in leichten Fällen die Psoaspalpation ausführbar ist, so kommt hierbei mehr die chronische Appendizitis in Betracht) nicht so sehr der Wurmfortsatz selbst das Substrat der Druckschmerzhaftigkeit in der Ileocökalgegend bzw. des Mac Burneyschen Punktes ist, als vielmehr der Musculus psoas bzw. die ihn überziehenden Nervengeflechte oder Lymphapparate[1]). Nun fand ich, dass einerseits der Musculus psoas bei Viszeralneurose beiderseits schmerzhaft zu sein pflegt und andererseits, dass in manchen Fällen der Musculus psoas einseitig schmerzhaft ist, wo, wie mehrfach die chirurgische Autopsie mich belehrte, von Appendizitis keine Rede war, und dann waren es Fälle, wo irgend ein gynäkologisches Leiden vorhanden war (Adnexitis, Retroflexio), andererseits Fälle, wo gleichzeitig ein Sukkussionsschmerz vorhanden war und oft auch rote Blutkörperchen oder auch andere pathologische Harnbestandteile zu konstatieren waren. So kam ich denn dazu, die Lehre aufzustellen, dass der einseitige Psoasschmerz immer das Zeichen eines auf derselben Seite vorhandenen organischen Leidens ist. Dieser Auffassung habe ich in meinem Buche „Die methodische Intestinalpalpation" Raum gegeben. Zahllose Untersuchungen im Laufe von vielen Jahren bekräftigten mich immer mehr und mehr in dieser Anschauung.

Und so ist denn der Psoasschmerz, wie ich schon anderwärts auseinandergesetzt habe (35), eine fast regelmässige Begleiterscheinung der Pyelitis, der Nephrolithiasis, des Uretersteins, der Nephroptose, der Nierenbeckenstauung usw. Man

1) Siehe mein Buch „Die methodische Intestinalpalpation" Kap. VII u. X.



kann ihn in diesen Fällen konstatieren, selbst dann noch, wenn der Sukkussionsschmerz fehlt. Nur sehr selten fehlt der Psoasschmerz, wo der Sukkussionsschmerz vorhanden ist. Doch während der Psoasschmerz bei Appendizitis und gynäkologischen Leiden auf die unten gelegene Partie des Psoas beschränkt ist oder dort am stärksten ist, ist er bei den genannten Leiden meist in den oberen Partien am stärksten. Bei tiefsitzendem Ureterstein aber pflegt er in den unteren Psoaspartien auch recht stark zu sein. Dass auch hier ein erhöhter Reizzustand der den Psoas bedeckenden Nervengeflechte in Frage kommt, erscheint mir unzweifelhaft.

Da einerseits bei Erkrankungen der oberen Harnwege der subjektive Schmerz in die Blinddarmgegend verlegt wird, andererseits aber bei diesen Leiden ein dem Mac Burney entsprechender Punkt druckschmerzhaft ist, so sind Fehldiagnosen und unnütze Appendektomien an der Tagesordnung (siehe Fälle 12 u. 14).

Auch bei der Pyelitis gravidarum werden die Schmerzen recht oft nicht etwa in der Nierengegend hinten, sondern vorne im Leibe, gelegentlich in der Blinddarmgegend angegeben. Ich habe vor einigen Jahren einen Fall erlebt, wo ich auf Grund des Sukkussionsschmerzes eine Pyelitis annahm, trotzdem der Mac Burneysche Punkt schmerzhaft war, welch letzteren ich auf Grund meiner Erfahrungen als Ausdruck des nephrogenen Psoasschmerzes ansah. Von anderer Seite aber wurde auf Grund der in die Blinddarmgegend vom Kranken verlegten Schmerzen und des positiven Mac Burney eine Appendizitis angenommen und die arme Frau einer unnützen Operation unterworfen, die einen vollständig gesunden Wurmfortsatz ergab. Kürzlich beobachtete ich eine gravide Scharlachkranke, bei der Schmerzen in der Blinddarmgegend auftraten. Der rechtzeitige sehr starke Sukkussionsschmerz beim Fehlen eines Sukkussionsschmerzes links belehrte mich, dass es sich um eine Pyelitis gravidae handelte. Im Harn waren Streptokokken und rote Blutkörperchen nachzuweisen.

Die Trias: einseitiger lumbaler Sukkussionsschmerz, einseitiger Psoasschmerz und irgendwelche pathologischen Elemente im Harn, auch in ganz geringer Menge, wie z. B. Erythrozyten, machen es sicher, dass die vom Kranken angegebenen Klagen, wie Rückenschmerzen oder Schmerzen irgendwo im Leibe, sei es im Hypogastrium, im Hypochondrium oder Epigastrium, seien es Beschwerden beim Urinieren, auf eine Affektion der oberen Harnwege zurückzuführen sind, Leiden, deren Ursprung oft unerkannt bleibt und die, wie schon hervorgehoben, als Ulkus, Rheumatismus, Neuralgie, Hysterie, Appendizitis usw. betrachtet und erfolglos behandelt werden, während nach gestellter Diagnose in kürzester Zeit durch entsprechende Behandlung die Kranken von ihren Beschwerden zu befreien sind. Werden ausser den Erythrozyten noch andere Elemente gefunden, Bakterien, Eiterzellen, verfettete Epithelien usw.,

so wird die Diagnose dadurch gestützt. Auch das Vorhandensein letzterer Elemente, ohne Vorhandensein von Erythrozyten zusammen mit Psoasschmerz und Sukkussionsschmerz weisen auf eine Erkrankung der oberen Harnwege hin.

In obigem habe ich in kurzen Zügen die Quintessenz meiner Beobachtungsresultate niedergelegt. Ergänzend möchte ich nun noch manches nachtragen.

Zunächst muss gesagt werden, dass der lumbale Sukkussionsschmerz und der Psoasschmerz bei beiderseitiger Affektion des Nierenapparates natürlich beiderseitig sein kann, wenn auch in diesen Fällen wegen der ungleichen Stärke der Affektion der Grad des Schmerzes oft ein verschiedener ist. So spricht denn ein beiderseitiger Schmerz nicht absolut für einen nervösen Ursprung. Es empfiehlt sich, den Kranken vor der Prüfung der Schmerzhaftigkeit nicht auf die Schmerzmöglichkeit aufmerksam zu machen, sondern zunächst einmal aufzupassen, ob der Kranke auf die Sukkussion und den Druck auf den Psoas reagiert und welcher Unterschied in dieser Beziehung zwischen links und rechts besteht. Hat der Kranke nicht deutlich reagiert, so wiederholen wir die Prüfung links und rechts einige Male und fragen erst dann, ob und wo es geschmerzt hat. Muss sich der Kranke erst lange besinnen oder gibt er unpräzise Antworten, so ist das Resultat als zweifelhaft zu betrachten, gibt er aber ganz präzise, bestimmte und gleichlautende Antwort, so muss letztere als zuverlässig betrachtet werden. Im allgemeinen empfiehlt es sich, nicht den Kranken vor oder während des Versuchs zu fragen „schmerzt es“, denn so wird manchem neuropathischen Individuum der Schmerz sozusagen einsuggeriert. Hier spielt das psychische Moment mit, und um bei neuropathischen Individuen zu einem richtigen Resultat zu kommen, muss der Arzt ein Krankenpsychologe sein. Einmal wird der hierin unerfahrene Arzt sofern fehlen, als er den einsuggerierten Schmerz für bare Münze nimmt, das andere Mal aber, indem er auf den organisch bedingten Schmerz einen einsuggerierten Schmerz aufpflanzt und die hierdurch entstandene Konfusheit der Angaben als genügenden Grund für die Annahme einer Neurose, Hysterie oder gar Simulation ansehen. Und ein Arzt, der sich bei diesen Dingen nicht zu orientieren versteht und den objektiv wahren Kern herauszuschälen weiss, pflegt sich auch skeptisch zu verhalten zu den Befunden eines Kollegen, der es besser kann. Auch die Schmerzprüfung erfordert Erfahrung und Kritik.

Zum Sukkussionsschmerz bei Affektionen des Nierenapparates ist zu bemerken, dass er oft, aber nicht immer, begleitet ist von einer Druckschmerzhaftigkeit der Lumbalgegend und besonders des Musculus sacrolumbalis. Hier ist, wie erfahrungsmässig auch vielen Aerzten schon bekannt ist, besonders der obere Teil des Muskels oder der Winkel zwischen ihm und der 12. Rippe druckschmerzhaft. Ich nenne ihn den



„Lumbodorsalschmerz“. In einigen Fällen habe ich auch den die eigentliche weiche Lumbalgegend bildenden Musculus latissimus zwar nicht bei Druck, aber dann schmerzhaft gefunden, wenn man ihn von der Seite aus zwischen Daumen und Zeigefinger quetscht (Latissimusschmerz). Ich habe diese Muskelschmerzhaftigkeit vielfach einseitig in zweifellosen Fällen von Affektionen des Nierenapparates gesehen und erkläre sie mir durch eine Art Ueberleitung des Reizes. Beiderseitiger Latissimusschmerz kommt natürlich als Zeichen einer nervösen Hypersensibilität vor.

Hiermit kommen wir aber in ein ziemlich schwieriges Gebiet. Denn bei Wurzelischias[1]) mit Neuralgie des Lumbalplexus, welche meiner Erfahrung nach, die ich hauptsächlich an meinem eigenen Körper gesammelt habe (ich habe eine sehr schwere linksseitige Ischias mit paretischen Erscheinungen im Gebiet des Tibialis anticus durchgemacht, wo dem eigentlichen Anfall monatelang Kreuzschmerzen vorhergegangen waren, die ich für Lumbago gehalten habe, und die auch nach Abklingen der eigentlichen Ischias noch monatelang andauerten, bis ich dies Leiden auf kinesio-therapeutischem Wege, nämlich durch Reitübungen vollständig geheilt, jedoch auch später bei anderen Kranken beobachtet habe), oft ausschliesslich in Rückenschmerz sich dokumentiert, ist dieser Lumbodorsalschmerz oft auch vorhanden. Doch dann finden wir auch bei tiefem Eindruck im Gebiet des Glutäus nach aussen von dem Rande des Os sacrum einen Druckschmerzpunkt an der Austrittsstelle des Ischiadikus.

Sehr typisch für Ischias ist eine von mir an meinem eigenen Körper und später bei anderen Leuten beobachtete Schmerzzone bei starkem Eindrücken von hinten nach vorn in der Gegend etwa zwei Querfinger unterhalb der Spina ant. sup. auf der Linie nach dem vorderen Rande des Trochanter inf. zu (Ischias lateralis). Drückt man hier den Daumen an und richtet dann den Druck nach vorn, so wird dadurch ein sehr unangenehmer Schmerz erzeugt. Das Laseguesche Phänomen (Schmerz beim Beugen des im Kniegelenk gestreckten Beines) fehlt dagegen nicht selten bei dieser Form der Wurzelischias. Andererseits fehlt meist auch der Psoasschmerz bei Ischias und natürlich auch die roten Blutkörperchen im Urin. Ich habe aber zwei Fälle gesehen, wo Sukkussionsschmerz und Psoasschmerz fehlten, wo aber ischiadischer Druckschmerz und Druckschmerz des Musculus sacrolumbalis vorhanden war, und wenn ich nicht zahlreiche rote Blutkörperchen im Harn gefunden hätte, so hätte ich den Fall für Ischias gehalten. Die Art des Nierenleidens konnte freilich nicht festgestellt werden, es genügte zunächst die Erkenntnis, dass überhaupt eine Affektion des Harnapparates vorhanden war.

1) Nach Cornelius ist die Ischias immer ein beiderseitiges Leiden, wobei es auf der einen Seite latent verlaufen kann. Es ist nach diesem Autor keine isolierte Nervenstammerkrankung, sondern vieler in den Muskeln sich ausbreitender Nervenäste.

Verwunderlich war allerdings der ischiadische Druckschmerz. Doch später habe ich mehrere Fälle mit ischiadischem Druckschmerz zu sehen bekommen, wo gleichzeitig Psoasschmerz, lumbaler Sukkussionsschmerz und rote Blutkörperchen im Urin vorhanden gewesen sind, somit die vorhandenen Beschwerden auf die Nieren zurückgeführt werden mussten und durch andere Befunde (Bakteriurie, Pyelographie usw.) bewiesen werden konnten (siehe unten).

Es soll nicht geleugnet werden, dass gelegentlich ein Psoasschmerz als ischiadische Myopathie auftreten kann. So ist denn eine reine Ischias von den durch Erkrankung der oberen Harnwege bedingten ischiadischen Schmerzen nicht immer leicht zu unterscheiden.

Bei Wurzelischias kann gelegentlich durch Beklopfen der Lumbalgegend auch ein Schmerz erzeugt werden, doch kann man ihn bei einiger Uebung von dem nephrogenen Sukkussionsschmerz unterscheiden, auch pflegt er beiderseitig zu sein. Bei nephrogenem Ursprung ist die Schmerzempfindung am stärksten, wenn man den nach aussen vom Musculus sacrolumbalis gelegenen, vom Latissimus bekleideten Boden des Nierenlagers trifft und die Kranken — wenigstens die intelligenteren — geben präzise an, dass der Schmerz nicht nur am Ort des Stosses, sondern auch nach innen, nach vorn ausstrahlend verspürt wird, während bei Ischias der auf den geraden Rückenmuskel gerichtete Schlag den Schmerz erzeugt und vom Kranken auch nur an dieser Stelle angegeben wird. Es ist meiner Beobachtung nach gar nicht selten, dass nephrogene Schmerzen für ischiadische Schmerzen gehalten werden, wenn, worauf auch Schlesinger aufmerksam macht, Ausstrahlungen des Nierenschmerzes in das Gesäss, in die Hüfte und ins Bein vorhanden sind. Auch Lindemann macht darauf aufmerksam, dass Erkrankungen des Nierenbeckens typische ischiadische Symptome auslösen können. In diesen Fällen kann dann das Vorhandensein eines Druckpunktes am Gesäss eine Fehldiagnose veranlassen. Mich hat mehrfach der typische Sukkussionsschmerz und Psoasschmerz und besonders der Erythrozytenbefund im Urin vor der Fehldiagnose bewahrt.

Einmal habe ich einen einseitigen Sukkussionsschmerz gesehen, wo jeder andere Anhaltspunkt sowohl für Affektion des Nierenapparates als auch einer Wurzelischias fehlte, und wo ich eine trockene Pleuritis in den unteren Partien der entsprechenden Seite fand. Allerdings war hier auffallend, dass der Schmerz nur dann erzeugt wurde, wenn der Schlag auf die Zone dicht unterhalb des Rippenrandes gerichtet war, nicht aber, wenn die untere Partie der Lumbalgegend getroffen wurde. Es ist dieser Sukkussionsschmerz bei Pleuritis wohl ebenso zu bewerten, wie die von Curschmann beobachteten ausstrahlenden subjektiven Lumbalschmerzen und ischiadischen Schmerzen bei adhäsiver Pleuritis.

Weiter kommt rechtsseitiger lumbaler Sukkussionsschmerz auch bei Gallensteinleiden vor, jedoch nur in einem geringen Prozentsatz der



Fälle, und zwar in sehr vorgeschrittenen. Ehe ich diese Beobachtung gemacht hatte, mag es vorgekommen sein, dass ich infolge des lumbalen Sukkussionsschmerzes ein Gallensteinleiden für ein Nierenleiden gehalten habe. Mir ist ein solcher Fall aus dem Jahre 1906 erinnerlich, wo die Kranke über Schmerzen an ganz atypischer Stelle in der Flanke, und zwar in der hinteren Axillarlinie klagte und wo lumbaler Sukkussionsschmerz vorhanden war. Einige Tage nach der Untersuchung trat typische Gallenkolik und Ikterus ein, und die weitere Beobachtung zeigte, dass es sich um Choledochusverschluss gehandelt hat. Später habe ich zur Diagnose von Gallensteinleiden einen Handgriff mir ausgearbeitet, den ich hepatischen Sukkussionsschmerz nenne. Es wird in der Gallenblasengegend mit den halbsteil aufgesetzten Fingerspitzen in tiefer Inspirationsstellung (sehr wichtig) ein kurzer Stoss in die Tiefe ausgeführt, oder man setzt die Daumen der beiden Hände, die sich mit ihren Spitzen in der Gallenblasengegend berühren, längs des Rippenrandes auf und führt nach tiefem Inspirium eine Erschütterung aus. Die allgemein angewandte Methode durch einfachen Druck in der Gallenblasengegend und zudem ohne Berücksichtigung der respiratorischen Phase, die Schmerzprüfung der Gallenblasengegend vorzunehmen, erreicht nur selten und nur in ganz akuten und sehr heftigen Fällen ihr Ziel und es wird die Abwesenheit einer Druckschmerzhaftigkeit in der Gallenblasengegend notiert, wo die Sukkussion einen sehr deutlichen Schmerz gibt. Kürzlich habe ich einen Fall in der Rostocker Poliklinik beobachtet, wo ein Kollege auf diese Weise eine Abwesenheit von Druckschmerz in der Lebergegend konstatiert hatte und deshalb die vorhandenen Schmerzen auf ein Magenleiden bezog und Spülung verordnete. Ich fand lumbalen Sukkussionsschmerz, Abwesenheit von pathologischen Elementen im Urin, rechts Psoasschmerz in der oberen Partie und ausgesprochenen hepatischen Sukkussionsschmerz. Die Kranke wurde darauf operiert, wobei sich eine stark geschrumpfte, mit dem Duodenum verwachsene Gallenblase und ein grosser Zystikusstein fand. Natürlich muss bei Schmerzäusserung der Patienten bei Sukkussion in der Gallenblasengegend auch die linke Seite geprüft werden. Finden wir Sukkussionsschmerz beiderseits, so kann derselbe natürlich nicht ohne weiteres für die Diagnose eines Gallensteinleidens verwertet werden. Uebrigens kommt der hepatische Sukkussionsschmerz auch dann vor, wenn ein Pylorus- oder ein Duodenalulkus mit dem Gallenapparat entzündlich verwachsen ist, gelegentlich auch bei Pyloruskarzinom, wenn der Tumor von der betreffenden Leberpartie verdeckt ist.

Es ist noch darauf aufmerksam zu machen, dass auch bei Gallensteinanfällen Anurie vorkommt (Chauffart, Clairmont), und dass in diesen Fällen mit Hilfe der von mir geübten Untersuchungsmethode eine Verwechslung mit Nierenleiden wohl zu vermeiden ist. Ich habe mehrere solcher Fälle erlebt. Sehr lehrreich ist ein Fall, wo die mehrmals im



Jahre sich wiederholenden Anfälle jedesmal mit 1—2 Tagen dauernder Anurie oder Oligurie einhergingen. Es war sehr starker Sukkussionsschmerz in der Gallenblasengegend vorhanden und ein schwacher lumbaler Sukkussionsschmerz, im Urin fehlten rote Blutkörperchen. Die Frau, die immer auf ein Nierenleiden behandelt worden war, hörte von mir, dass es sich um ein Leberleiden handele. Das wollte ihr aber nicht einleuchten und sie wandte sich dann wieder an andere Aerzte, bis dann schliesslich ein an den Anfall sich anschliessender Ikterus meine Diagnose bestätigte.

Dass schliesslich ein lumbaler Sukkussionsschmerz bei Paratyphlitis, d. h. retrocökaler nach oben steigender Entzündung und in Fällen von Appendizitis bei ektopischer Lagerung des Cökums oberhalb der Krista vorhanden sein kann, braucht nicht erst gesagt zu werden, hier wird eine methodische Palpation der Blinddarmgegend, und im zweiten Fall das Konstatieren eines Leerseins der Ileocökalgrube Aufklärung bringen.

Somit muss bei diagnostischer Verwertung des lumbalen Sukkussionsschmerzes kritisch verfahren werden, und man darf nicht in den groben Fehler derjenigen verfallen, die beim Konstatieren eines Druckschmerzes in der Blinddarmgegend auf dem Wege eines diagnostischen Kurzschlusses eine Appendixerkrankung finden, und daraufhin den Kranken operieren lassen, zur Vermehrung der leider meist nicht an die Oeffentlichkeit dringenden Fälle von Pseudoappendizitis[1]). Eine so primitive Methode der Appendizitisdiagnose ist nachgerade zur Unsitte geworden[2]), und ich möchte die Aerzte bitten, den von mir hier empfohlenen Sukkussionsschmerz nicht durch schablonenhafte Anwendung zu desavouieren, wie es heute so oft mit dem Mac Burney geschieht.

Ueber die Frage, ob Ulcus ventriculi einen lumbalen Sukkussionsschmerz veranlassen kann, kann ich mich kurz fassen. Beobachtet habe ich es noch nicht. Doch gebe ich es zu, dass bei einem linksseitigen kallös-penetrierenden Ulkus, mit starken Verwachsungen nierenwärts, linksseitiger Sukkussionsschmerz vorhanden sein kann. Doch solche Fälle liegen klinisch so klar, dass sie zu einer Verwechslung nicht Anlass geben werden.

Auf Grund reicher langjähriger Erfahrungen möchte ich betonen, dass bei schmerzerzeugenden Leiden des Nierenapparates die Schmerzen vom Kranken in den verschiedensten Regionen des Leibes, des Rückens, der Brust angegeben werden, nicht selten auch im Bein, entweder hinten im Ausbreitungsgebiet des Ischiadikus oder des Femoralis. Nur in einem Teil der Fälle werden die typischen Nierenschmerzen angegeben,

1) Nach de Quervain werden 5 pCt. aller Appendixoperationen an gesunden Wurmfortsätzen wegen falscher Diagnose ausgeführt.

2) Ich verweise auf mein Buch „Die methodische Intestinalpalpation", wo eine rationelle Wurmfortsatzdiagnostik dargestellt ist.



ausgehend von der Lumbalgegend und nach vorne unten ausstrahlend bis in die Schamgegend. In einem erheblichen Teile aber fehlt dieser Schmerztypus, und ist die Nierengegend überhaupt oft subjektiv schmerzlos. Wir stimmen durchaus mit Porges überein, welcher sagt: „Sind doch die Schwierigkeiten der Diagnose innerer Krankheiten im Gegensatz zu äusseren hauptsächlich in der Unmöglichkeit begründet, die Schmerzempfindung als Wegweiser für die Lokalisation zu benutzen." Eine subjektive Schmerzempfindung hält sich nicht an den Ort des schmerzerzeugenden Organes. So kommt es, dass die Fälle meistens verkannt werden. Diese fortgeleiteten subjektiven Schmerzen gehen oft einher mit fortgeleiteten, objektiv nachweisbaren Schmerzen in den verschiedensten Regionen oder Gebieten, von denen die Headschen Hautzonen die bekanntesten sind. Die Fortleitung des Schmerzreizes geht vom schmerzerzeugenden Organ zum Rückenmark und von dort zentrifugal auf den verschiedensten Wegen, durch die verschiedensten Etappen zu den verschiedensten Regionen. Was die Headschen Zonen anlangt, die bei nephrogenem Schmerz dem Ausbreitungsgebiet der letzten Brust- und der ersten Lumbalnerven entsprechen, so muss ich auf Grund meiner Erfahrung in Uebereinstimmung mit Kast, Kuttner u. a. sagen, dass, so gut begründet die Lehre vom physiologisch-pathologischen Standpunkt ist, die praktische Diagnostik doch nicht viel gefördert worden ist, weil die Zonen zwar bestimmten Rückenmarkssegmenten entsprechen, das einzelne Segment aber einmal mit mehreren Organen in Verbindung steht und ein Organ durch mehrere Segmente vertreten wird. So ist die Headsche Zone bei Gallensteinkolik und Nierenkolik fast vollständig gleich. So habe ich es aufgegeben, dort, wo es nur auf die praktische Diagnose ankommt, mich mit Bestimmung der Headschen Zonen zu befassen. Ich lege in die Bestimmung der Headschen Zonen eine andere Bedeutung: bei erfolgreicher Therapie sehen wir die Headschen Zonen sich verkleinern und schliesslich ganz schwinden, und das ist mit auch ein Kriterium für die Valenz unserer therapeutischen Massnahmen.

Einer anderen Ordnung von Ausstrahlungsschmerzen gehören die sog. Druckpunkte an. Am bekanntesten ist der Druckpunkt in dem Winkel zwischen 12. Rippe und M. sacrolumbalis. In letzter Zeit ist der Versuch gemacht worden, eine ganze Reihe von Druckpunkten bei Erkrankungen des Nierenapparates als typisch hinzustellen (Pasteau, Mankiewitsch).

1. Kostovertebraler Punkt, im Winkel zwischen 12. Rippe und Wirbelsäule.

2. Kostomuskulöser Punkt, im Winkel zwischen 12. Rippe und M. lumbodorsalis.

Ich halte die Trennung dieser beiden Punkte für überflüssig, meiner Erfahrung nach handelt es sich, wie oben schon gesagt (S. 324), um eine Druckschmerzhaftigkeit des M. sacrolumbalis und zwar besonders



seiner oberen, unter der 12. Rippe gelegenen Partie. Diese Druckschmerzhaftigkeit ist nur in einem Teil der Fälle vorhanden und fehlt oft dort, wo der Sukkussionsschmerz deutlich ist.

3. Der subkostale Punkt, unter dem Rippenbogen am vorderen Ende der 10. Rippe. Er ist meiner Erfahrung nach nur in einem Teil der Fälle vorhanden. Ich erinnere an die, schon von Sternberg beobachtete zuweilen vorhandene Schmerzhaftigkeit des Endes der 10. Rippe. Nach Mackenzie und ebenso Scheidemandel beruht dieser Schmerzpunkt auf einer Muskel- bzw. Hauthyperästhesie, womit ich übereinstimme.

4. Der paraumbilikale oder obere Ureterpunkt an der vorderen Bauchwand in der Schnittlinie der Nabelhorizontale und einer vertikalen durch den Mac Burneyschen Punkt oder etwas weiter.

5. Der mittlere Ureterpunkt, entsprechend der Stelle, wo der Harnleiter über die grossen Gefässe in das Becken geht und gefühlt werden kann, und zwar zwischen erstem und zweitem Drittel (oder etwas darüber), einer Linie, die die Spinae sup. ant. des Darmbeines verbindet oder im Schnittpunkt der Verbindungslinie der vorderen oberen Darmbeinschaufel mit einer durch die Spinae pubis gehenden Vertikalen.

Von dem oberen Ureterdruckpunkt möchte ich sagen, dass es wohl kaum möglich ist zu beweisen, dass sein anatomisches Substrat auch wirklich der Ureter ist. Nur dann könnten wir sagen, dass wir den Ureter treffen, wenn wir, die Tiefenpalpation ausführend, den M. psoas und die Wirbelkörper abtasten und sicher sind, dass wir mit den Fingern in die zwischen Muskel und Wirbelkörper gelegene Rinne gelangt sind. Bei dem einfachen blinden Druck auf die Bauchdecken wissen wir nicht, was wir drücken[1]). Vielmehr handelt es sich hier ohne Zweifel um einen durch Druck ausgelösten Psoasschmerz. Auch möchte ich hier, wie schon an anderen Stellen, darauf hinweisen, dass eine bestimmte lineare Abmessung nie und nimmer es ermöglichen kann, ein bestimmtes Organ zu tasten, da eben die Distanzen und Konturen des Bauches und besonders die Lage des Nabels bei den verschiedenen Individuen ganz verschieden sind. Es ist daher zweckmässiger, das zu tastende Organ direkt abzutasten. Den normalen, nicht stark verdickten Ureter (Tuberkulose, Hypertrophie bei Ureterstenose) zu tasten, das ist nun ein pium desiderium, denn er liegt gut eingebettet in einem Bindegewebslager. An geöffneten von Därmen befreiten Menschenleichen sieht man zwar den Ureter durchschimmern, doch tasten kann man ihn auch hier nicht. Am Lebenden treffen wir aber beim Druck auf die Bauchdecken an der Stelle des mutmasslichen Ureterverlaufes entweder die Wirbelfortsätze oder den M. psoas.

1) Casper macht mit Recht darauf aufmerksam, dass der Druckschmerz bei Ureterstein sich an der Stelle des Mac Burney-Punktes auslösen lässt.



Auch vom mittleren Ureterpunkt, durch Abmessung gefunden, kann man nicht sagen, ob er wirklich dem Ureter entspricht.

6. Der vesikorektale oder vesikovaginale Punkt, zu finden bei rektaler oder vaginaler Untersuchung, entsprechend dem Durchtrittspunkt des Harnleiters durch die Harnblase. Meiner Erfahrung nach scheint er tatsächlich nicht selten vorhanden zu sein, und ist schon von Israel angegeben worden.

7. Der supraintraspinale Schmerzpunkt, beim Eindrücken oberhalb der Spina ant. sup. Ich habe ihn mehrfach gefunden, wo sowohl Sukkussionsschmerz als auch Psoasschmerz vorhanden war, doch oft fehlte er vollständig.

8. Inguinaler Schmerzpunkt, am Orificium ext. superfic. des Leistenkanals. Bin hierin ohne Erfahrung.

9. Suprailiakaler lateraler Schmerzpunkt auf der Seitenwand des Abdomens auf der Crista ossis ilei oder 1 cm über ihm. Ich habe ihn nur selten bei Erkrankungen des Nierenapparates gefunden, wohl aber sehr häufig bei Ischias.

Alle diese Druckpunkte können in einschlägigen Fällen mitgeprüft werden, doch mit Ausnahme der Punkte 1 und 2 und der Punkte 4 und 5, welche letztere meines Dafürhaltens einen Psoasschmerz zum anatomischen Substrat haben, sind sie nur in fortgeschrittenen schweren Fällen, die diagnostisch weiter keine Schwierigkeiten haben, vorhanden, während der Psoasschmerz und der Sukkussionsschmerz auch in leichteren und nicht fortgeschrittenen Fällen vorhanden sind.

Wir sehen es recht häufig, dass bei der Untersuchung des Kranken die Druckschmerzhaftigkeit und die Sukkussionsschmerzen ein so grosses Gebiet einnehmen, infolge weit sich ausbreitender Ausstrahlung von einem schmerzerzeugenden Zentrum, dass es oft unmöglich ist, das letztere prima vista herauszufinden, d. h. zu bestimmen, von welchem Organ der Schmerz ausgeht. In solchen Fällen verabfolge ich Morphium oder noch besser Opium, wonach sich das Gebiet des Ausstrahlungsschmerzes einengt, und bei genügend starker Narkotisierung findet man auf Druck oder Sukkussion ein dem erkrankten Organ entsprechendes umschriebenes Schmerzgebiet, während die Schmerzausstrahlungen geschwunden sind. Dieses diagnostisch wichtige Phänomen nenne ich narkotisierende Schmerzzentralisierung. So war es im Fall 3, wo nach Morphiuminjektion das grosse Schmerzgebiet verschwunden war und nur ein Sukkussionsschmerz in der Nierengegend noch nachweisbar blieb. In einem anderen Fall verhielt es sich ähnlich.

Frau Pa. litt vor 2 Jahren etwa 2 Monate lang an Rückenschmerzen. Vor $^1/_2$ Jahr hatte sie eine Woche lang Schmerzen „in der rechten Seite“. Seit ca. 2 Monaten klagt sie wieder über beständige Schmerzen in der rechten Seite, und zwar gibt sie besonders eine Stelle an am Thorax unterhalb des Skapularwinkels.



Von anderer massgebender Seite war bei ihr Hysterie diagnostiziert worden und mehrere Wochen lang wurde sie deshalb „elektrisiert“ — doch ohne Erfolg. Als ich sie darauf untersuchte, fand ich eine Druckschmerzhaftigkeit der ganzen unteren Partie der rechten Thoraxhälfte, der rechten Lumbalgegend, der rechten Flanke, der ganzen rechten Bauchhälfte. Ein vorhandener Sukkussionsschmerz in der rechten Lumbalgegend und in der Gallenblasengegend konnte wegen der ausgedehnten Druckschmerzhaftigkeit nicht verwertet werden. Ich verordnete grosse Opiumdosen, die 2 Tage lang genommen wurden. Nunmehr war jeder subjektive Schmerz vergangen, es war der Druckschmerz am Thorax, in der rechten Bauchhälfte und in der Lumbalgegend geschwunden, ebenso auch der lumbale Sukkussionsschmerz. Ganz allein der Sukkussionsschmerz und der Druckschmerz in der Gallenblasengegend war geblieben. So konnte ich denn nicht umhin, anzunehmen, dass die Schmerzquelle eben die Gallenblase war[1]).

Ich verordnete nun eine lokale Hitzeapplikation auf die Lebergegend, woraufhin auch der Sukkussionsschmerz in der Gallenblasengegend schwand.

Aehnliche Fälle habe ich zahlreich erlebt. Auch die Appendizitis ist oft schwer zu erkennen, weil nicht nur die subjektive Schmerzempfindung oft weit hinausstrahlt, sondern auch der objektiv nachweisbare Druckschmerz in weitem Umkreis und in entlegenen Gebieten gelegentlich vorhanden ist. Auch hier wird durch Opium das Ausstrahlungsgebiet der Schmerzen ausgeschaltet, und dadurch die Diagnose oft erst ermöglicht.

An dieser Stelle möchte ich ganz energisch, entgegengesetzten Meinungen der Chirurgen und leider auch mancher Internen gegenüber betonen, dass es ein Kunstfehler ist, bei Appendizitis kein Opium zu geben. Dass Opium Meteorismus machen soll, ist nicht wahr, dass Opium das Krankheitsbild verschleiern soll, ist auch nicht richtig, im Gegenteil, es klärt das Krankheitsbild, sofern es die Schmerzausstrahlungen auslöscht, den Druckschmerz am erkrankten Organ aber bestehen bleiben lässt und so dem objektiven Schmerzennachweis jede Unklarheit nimmt. Dass aber Opium die subjektiven Schmerzen nimmt, ist eine Wohltat, eine noch grössere Wohltat ist aber die durch die Ruhigstellung des Darmes ermöglichte ungestörte Abkapselung des Herdes.

---

1) Mackenzie sagt in seinem Buche „Die Krankheitszeichen usw.“, dass eine Druckschmerzhaftigkeit in der Lebergegend nicht beweist, dass eben die Leber schmerzhaft sei, da das Schmerzsymptom von der Bauchdecke herrühren könne. Bei geeigneter Versuchsanwendung kann man das aber wohl entscheiden. Wir führen die Sukkussion bei tiefem Inspirieren aus und konstatieren eine Schmerzhaftigkeit. Wiederholen wir dann die Sukkussion nach dem Exspirieren, so finden wir jetzt nach dem Höhergetretensein der Gallenblase oft keinen Sukkussionsschmerz an derselben Stelle mehr. Und das ist ein Beweisexperiment dafür, dass eben Leberteile schmerzhaft sind und nicht die Bauchdecken.



In der Literatur habe ich kürzlich (Mackenzie) die interessante Angabe gefunden, dass bei der Chloroformnarkose erst das Ausstrahlungsgebiet schmerzfrei wird, während das Quellgebiet der Schmerzen zunächst noch schmerzhaft bleibt, um erst bei längerer Narkose auch schmerzfrei zu werden. Diese Angabe bestätigt meine Auffassung und verleiht meiner oft geübten und praktisch erprobten Schmerzdiagnose mit Hilfe der narkotischen Schmerzzentralisierung weitere Berechtigung.

Wenden wir uns der differentialdiagnostischen Bedeutung der Erythrozyten im Sediment zu.

Von chirurgischen Autoren (Israel, Schlesinger) ist die von Tuffier aufgestellte differentialdiagnostische Regel, dass Erythrozyten im Urin im Zweifelsfalle, ob es sich um Appendizitis oder Ureterstein handele, für das letztere Leiden spräche, dahin eingeschränkt worden, dass gelegentlich auch bei Appendizitis Erythrozyten im Urin vorhanden sein können. Schlesinger wirft die Frage auf, ob dieser Befund von einer gleichzeitigen und unabhängig von der Appendizitis vorhandenen Nierenerkrankung abhinge, oder ob die Appendizitis schädigend auf die Niere eingewirkt hatte. Er entscheidet sich für das letztere, da in einigen Fällen nach der Appendizitisoperation die Beschwerden sowohl als auch die Erythrozyten aus dem Harn geschwunden wären.

Es unterliegt keinem Zweifel, dass bei schwerer akuter Appendizitis infolge Schädigung des Harnapparates Erythrozyten im Harn auftreten können, auch ich habe solche Fälle gesehen. Doch andererseits darf man aus dem Verschwinden der Erythrozyten nach der Appendektomie nicht darauf schliessen, dass eine Appenziditis das Auftreten der Erythrozyten veranlasst hätte. Denn wie ich aus eigener Erfahrung weiss, wirkt die Bettruhe an und für sich nicht selten ganz allein so wohltuend auf das Grundleiden in der Niere ein, dass die Erythrozyten aus dem Harn verschwinden oder bedeutend abnehmen. Auch betont Casper mit Nachdruck den Einfluss der Bewegung auf den Blutabgang aus der der Niere und Schwinden der Blutung bei Ruhe. Eine starke Narkotisierung, sei es durch Chloroform, Aether, Opium oder Morphium wirkt nicht nur symtomatisch, sondern gelegentlich geradezu kupierend auf schmerzhafte Prozesse. Wir sehen ja auch nicht selten nach Probelaparotomien, ohne irgendwelche intraabdominale Eingriffe, die Schmerzen schwinden, und nach Operationen wegen fälschlich gestellter Appendizitisdiagnose, bei denen der gesund befundene Wurmfortsatz nicht exstirpiert wurde, können wir ebenso ein Schwinden der Schmerzen und der Erythrozyten beobachten, wie in den Fällen, wo der Wurmfortsatz exstirpiert wurde. Dass die Kranken beschwerdefrei aus der chirurgischen Abteilung entlassen werden, besagt aber noch nicht, dass sie geheilt sind, und solche angeblich chirurgisch geheilte Kranken bevölkern dann später die Sprechzimmer der praktischen Aerzte und Internisten, da die Beschwerden nach längerer oder kürzerer Zeit wiederkommen. Meistens sind solche



Kranke, welche glauben, erfolglos operiert worden zu sein, schwer dazu zu bewegen, sich wieder beim Chirurgen zu melden. Nur die wenigsten von diesen Kranken bekommt der Chirurg wieder zu sehen. Wenn nun Schlesinger zugibt, dass in einigen Fällen von Appendektomie später sich herausgestellt hat, dass es sich doch um ein Nierenleiden gehandelt hat, so mag es in den übrigen Fällen, die nicht weiter von Chirurgen beobachtet worden sind, gleichfalls der Fall gewesen sein. Ich verfüge über viele Fälle, wo früher eine Appendektomie gemacht worden war und wo im Anschluss an die Operation resp. den Aufenthalt im Krankenhause die Beschwerden eine Zeit lang geschwunden waren, später aber wieder auftraten und wo ich später trotz der entfernten Appendix einen schmerzhaften Mac Burneyschen Punkt und einen Psoaschmerz gefunden, ausserdem lumbalen Sukkussionsschmerz und Erythrozyten im Harn. Andere Fälle, wo ich die Diagnose „Nierenkolik“ gestellt hatte, wurden später trotzdem appendektomiert und beschwerdefrei aus der chirurgischen Abteilung entlassen. Die Beschwerden und die vorher vorhandenen Erythrozyten stellten sich dann auch nach einiger Zeit wieder ein, wie in den Krankengeschichten näher ausgeführt werden wird.

Es empfiehlt sich, wenn bei appendizitischen Symptomen Erythrozyten im Harn gefunden werden, immer auf lumbalen Sukkussionsschmerz zu prüfen, und wenn letzterer positiv ist, zunächst die Diagnose eines Leidens der oberen Harnwege zu stellen; und wenn auch ausserdem ein palpabler schmerzhafter verdickter Wurmfortsatz oder eine schmerzhafte Resistenz in der Appendixgegend darauf hinweist, dass daneben auch eine Appendizitis vorhanden, so soll man annehmen, dass beide Leiden nebeneinander bestehen.

Stammen die roten Blutkörperchen aus den unteren Harnwegen (Prostata, Blasenvarizen, Zystitis), so fehlt der lumbale Sukkussionsschmerz und Psoasschmerz so lange als die oberen Harnwege nicht sekundär in Mitleidenschaft gezogen sind.

Die zuweilen bei Gravidität (Ehrhardt und Garree) beobachtete Hämaturie verhält sich ebenso.

Bei Arteriosklerose, Stauungen im Gebiet der Kava, so bei Leberzirrhose mit konsekutiver Erweiterung der Blasenvenen (Langenbeck), finden wir gelegentlich ebenfalls Erythrozyten im Harn. Eine eingehende Untersuchung des Kranken und besonders der fehlende lumbale Sukkussionsschmerz und Psoasschmerz werden vor der fehlerhaften Annahme einer Erkrankung der oberen Harnwege bewahren.

Bei Infektionskrankheiten (Typhus abdominalis, exanthematicus, recurrens, Malaria, Influenza, Scharlach usw.) wird gelegentlich ein Erythrozytenbefund angetroffen bei Abwesenheit von Sukkussions- und Psoasschmerz. Bei Typhus abdominalis habe ich gelegentlich diese Schmerzphänomene beobachtet, als Zeichen einer Infektion der oberen Harnwege. Da nun eine Pyelitis unter typhusähnlichem Fieber verlaufen kann, so



ist in solchen Fällen von Pyelotyphus, wo ausser Erythrozyten auch Leukozyten in vermehrter Menge angetroffen werden, eine Fehldiagnose wohl möglich und nur durch eine lückenlose klinische Untersuchung zu vermeiden (bakteriologische Untersuchung, Vidal).

Ferner kommen auch bei Skorbut, Morbus maculosus usw. Erythrozyten im Harn vor, und schliesslich auch bei einigen Vergiftungen (Kantharidin, Alkohol, Terpentin, Phosphor, Arsen, Schwefelsäure usw.).

· Es müssen noch einige Worte zur mikroskopischen Untersuchung auf rote Blutkörperchen bemerkt werden. Zunächst muss ich darauf hinweisen, dass vielfach, wie ich es z. B. in manchen Kliniken gesehen habe, die Entnahme des Sediments aus dem Zentrifugenglas in unzweckmässiger Weise geschieht, indem ein Teil der Flüssigkeit vorsichtig abgegossen wird und dann mit einer Pipette das Sediment aufpipettiert wird. Bei diesem Verfahren wird das Sediment aufgewirbelt und diluiert. Man soll das Zentrifugenglas schnell umkippen, so dass die ganze Flüssigkeitsmenge plötzlich sich entleert. So bleibt das Sediment genügend konzentriert, so dass geringe Mengen von pathologischen Elementen leichter aufgefunden werden. Uebrigens haben sich die Kollegen in Rostock von den Vorzügen der letzteren Methode überzeugen können. Die Erythrozyten sind nun öfters durch die Einwirkung des salzhaltigen, bald hypotonischen, bald hypertonischen, alkalischen oder sauren Urins so verändert, dass, wer diese Veränderungen nicht ganz speziell studiert hat, öfters ahnungslos an den so veränderten Körpern vorbeischaut. Indem ich zu den verschiedensten Urinen Blut zugesetzt habe, den Urin stehen liess und dann das Sediment untersucht habe, habe ich Veränderungsformen der verschiedensten Art kennen gelernt. In den verschiedenen Urinen nehmen die roten Blutkörperchen ganz verschiedene Gestalt an. Man findet in dem einen Urin die roten Blutkörperchen wenig verändert, fast normal, oder nur etwas blasser gefärbt und von normaler Gestalt, in dem einen Urin sind die roten Blutkörperchen deutlich doppelt konturiert, in dem anderen nicht, bald sind sie von normaler Grösse, bald sehr klein, mikrozytenähnlich, bald vollkommen rund, bald poikilozytenartig unregelmässig geformt, zackig oder wie helle eckige Schollen aussehend und dann zuweilen gestreift, wie zerknittert. Auch können die Erythrozyten als Bruchstücke auftreten. Bald sind sie vollständig ausgelaugt, farblos, bald von normaler Farbe, bald hellbräunlich. Am leichtesten werden ausgelaugte Mikrozytenformen, eckig aussehende Schollen und Bruchstücke[1]) verkannt und übersehen.

1) Gumprecht hat die Erscheinung der Fragmentation der roten Blutkörperchen studiert und beschrieben. Sie besteht darin, dass die Erythrozyten amöboide Bewegungen ausführen, poikilozytenartige Fortsätze und Sprossen aussenden, worauf die letzteren sich abschnüren und Mikrozyten bilden. Schon Schultze hat dieses Phänomen am heizbaren Objekttisch bei 52° C nach ca. 20 Minuten eintreten sehen, worauf Arndt fand, dass sie auch bei niedrigeren Temperaturen (28°) nach etwa



Ich habe durch Blutfärbungsmethode alle diese Formen identifizieren können. Ich empfehle demjenigen, der in dem Erkennen der verschiedenen veränderten Formen der roten Blutkörperchen nicht versiert ist, eine Färbung vorzunehmen, wobei aber gesagt werden muss, dass die ausgelaugten roten Blutkörperchen durch Eosin sich nicht färben, sie färben sich aber mit Methylenblau ganz homogen hellblau und sind dadurch von anderen kernhaltigen Gebilden zu unterscheiden. Man kann aus dem Sediment (event. unter Zusatz von Eiweisslösung) auf dem Deckglas trocknen und dann färben oder man kann ins Zentrifugengläschen Eosin und Methylenblau tun, zentrifugieren und dann auswaschen. Auch durch Lugolsche Lösung sind die roten Blutkörperchen gut darstellbar, wenn letztere auf dem Objektträger mit dem Sediment vermischt wird. Fetttropfen sind unschwer erkennbar durch ihre starken lichtbrechenden Konturen, doch im Zweifelsfalle kann ja zur Sudanfärbung gegriffen werden. Ich selbst brauche jetzt selten eine Färbungsmethode anzuwenden und tue es meist nur dann, wenn ich Kollegen, die zwar sonstige grosse Laboratoriumserfahrung, diese speziellen Studien aber nicht gemacht haben, beweisen will, dass das von mir als Erythrozyt erkannte Gebilde tatsächlich ein solches ist.

---

12 Stunden eintritt. Maragliano wies nach, dass die Fragmentation eine Degenerationserscheinung der roten Blutkörperchen sei. Preyer konnte den Vorgang im künstlich erzeugten Extravasatblut beim Frosche erzeugen, Arnold sah Aehnliches bei der Diapedese und Cohnheim fand, dass die per diapedesim ausgetretenen Blutkörperchen kleinste Kügelchen bilden. Von anderen Autoren haben Ultzmann und ebenso Posner kleinste, ja staubförmige Blutkörperchen im Harn beobachtet, und Lavdowsky beschrieb eine „Zerklüftung" der roten Blutkörperchen. Eine physikalische Erklärung findet die Fragmentation in den Untersuchungen Gads und denen Quinckes, welche an Oeltropfen in heisser Sodalösung amöboide Bewegungen, Gestaltsveränderungen und Zerfallserscheinungen sahen, die ganz denen der Blutkörperchen bei Poikilozytose und Fragmentation glichen. Auch die Oeltropfen zerfallen in kleinste Kügelchen. Kölliker hat dann die Fragmentation der Erythrozyten in konzentrierter Harnstofflösung gesehen, und Preyer liess konzentrierte Harnstofflösung auf dem Deckglas verdampfen, worauf in dem darauf gebrachten Blut Fragmentation zu beobachten war. Gumprecht fand aber, dass Harn diese Wirkung nicht hat, weil derselbe eine diluierte Harnstofflösung vorstellt. Auch bei 12—15stündigem Zuwarten bleibt die Poikilozytose aus. Gumprecht fand, dass die Poikilozytose erst eintritt, wenn die Harnstoffkonzentration 8 pCt und mehr beträgt. Die Fragmentation an den mit dem Harn entleerten Blutkörperchen erklärt Gumprecht damit, dass nach Bowmann in die nach letzterem Autor benannten Kapseln konzentriert abgesondert wird, um später erst verdünnt zu werden. Gumprecht schliesst sich darnach der Anschauung Friedreichs an, dass Fragmentation der Blutkörperchen bei renaler Hämaturie sich fände, bei Blasenblutung aber nicht. Doch meiner Erfahrung nach können wir eine Fragmentation der roten Blutkörperchen auch dort beobachten, wo eine Nephritis sicher nicht besteht, so nicht selten bei Nierenbeckenblutung, gelegentlich aber auch dann, wenn wir Blut dem Harne zusetzen und letzteren längere Zeit stehen lassen. Es müssen also noch andere Umstände bei der Fragmentation eine Rolle spielen. Tatsächlich hat Maragliano gefunden, dass auch die Gerinnung eine Fragmentation bewirkt.



Andererseits kommen im Urin Gebilde vor, von der Grösse eines roten Blutkörperchens, rund und farblos, die auf den ersten Blick wie ein rotes Blutkörperchen aussehen oder wie ein Fetttropfen. Sonst sehr erfahrene Untersucher halten sie oft für Fetttropfen, andere aber für rote Blutkörperchen. Sie kommen oft in grosser Zahl im Urin vor. Erst bei sehr genauer Untersuchung und bei passender nicht zu heller Beleuchtung findet man, dass diese runden Gebilde einen ganz kleinen Kern von der Grösse eines Kokkus haben, der meist seitenständig ist. Bei Durchsuchung des Präparates findet man dann oft Exemplare, die zu zwei, drei und mehr kettenförmig aneinanderliegen. Es sind Sprosspilze, die gar nicht selten in normalem, mittels Katheter entleertem Urin beim Manne und beim Weibe zu finden sind. Man muss sie kennen, um sie nicht mit Erythrozyten zu verwechseln.

Somit ist das Erkennen von roten Blutkörperchen im Harn keine von vornherein gegebene Kunst für den, der die roten Blutkörperchen vom Blut her kennt, und es gehört ein spezielles Interesse und eine dahin gerichtete Aufmerksamkeit und längeres Studium dazu, um im Urin auch eine geringe Anzahl von stark veränderten Exemplaren nicht zu übersehen und richtig zu deuten. Heute geht eine solche Erfahrung so manchem, in anderen Laboratoriumsdingen wohl erfahrenen Kliniker ab. Und wenn Scheidemantel sagt, dass im Gegensatz zu Nephrolithiasis bei Pyelitis Blut im Harn nicht vorhanden ist, so ist diese unrichtige Angabe eben darauf zurückzuführen, dass er die Sedimente nicht aufmerksam genug untersucht hat.

Es kommt vor, dass, wo ich Erythrozyten im Sediment finde, andere Untersucher von der Anwesenheit solcher sich nicht überzeugen können. So bekomme ich denn gelegentlich zu hören, ich fände Erythrozyten dort, wo keine vorhanden sind. Einesteils zur Selbstkontrolle, andernfalls, um den Ungläubigen zu überzeugen, habe ich dann teils durch das Färbungsverfahren den Wahrheitsbeweis geliefert, teils habe ich die Guajakreaktion angestellt. Nun habe ich aber wiederum erfahren müssen, dass sowohl im Stuhl als auch im Harn die Guajakreaktion von anderen negativ gefunden wird, wo ich sie positiv finde. Das liegt eben an der Art der Ausführung derselben. Es kommt darauf sehr an, dass für jedes zu untersuchende Objekt die alkoholische Guajaklösung eine passende Konzentration hat. Wird die Guajaklösung zu stark genommen, wo nur sehr wenig Hämoglobin vorhanden ist, da fällt die Reaktion negativ aus, wird sie zu schwach genommen, wo sehr viel Hämoglobin vorhanden ist, so geschieht dasselbe. Ich führe die Reaktion so aus, dass ich mir stets drei oder mehr verschieden starke Guajaklösungen anfertige, von denen die schwächste ganz hellgelb gefärbt ist, die zu untersuchende Flüssigkeit wird zu gleichen Portionen in mehreren Reagenzgläsern verteilt, zu jeder Portion 15 Tropfen einer der Guajaklösungen zugesetzt und dann 15 Tropfen Terpentinöl. So sieht man oft,



dass in einem Reagenzglas die Probe positiv ist, in dem anderen aber nicht. So ausgeführt ist die Guajakreaktion sehr zuverlässig und hat mir Gelegenheit gegeben, mich davon zu überzeugen, dass das, was ich als stark veränderte Erythrozyten im Harn anspreche, keine Phantasiegebilde sind, wie manche meiner Kollegen meinen, sondern echte wahre Erythrozyten.

Bei sehr geringer Erythrozytenmenge wird allerdings auch die Guajakprobe negativ ausfallen.

Jedenfalls kann ich zum Nachweis okkulter Nierenblutungen, wie ich sie nennen will, die Guajakprobe wohl empfehlen.

Leukozyten fehlen oft im Urin fast vollständig, wo rote Blutkörper zu finden sind.

Normaliter finden wir im Harn nur ganz vereinzelte Leukozyten, 1—2 im Gesichtsfelde. Eine Menge von 10—15 oder mehr im Gesichtsfelde muss schon als pathologisch angesehen werden. Wir finden aber ein aus massenhaft Leukozyten bestehendes Sediment oft dort, wo der Harn dem beobachtenden Auge klar erscheint. Immer muss daher auch der klar aussehende Harn zentrifugiert werden, was aber heute in Kliniken vielfach unterlassen wird.

Leukozyten enthaltende, auf den ersten Blick klar aussehende Urine müssen gegen das Licht im Reagenzglas genau angesehen werden, dann finden wir doch, ganz wie beim leukozytenhaltigen Lumbalpunktat, die Flüssigkeit wie Sonnenstaub aussehend. Was die Epithelien anlangt, so müssen Verbände von vielen Zellen oder gar zellenartige Epithelhaufen als pathologisch (vermehrte Epitheldesquamation oder Pyelitis proliferans) angesehen werden, besonders wenn es Fetttropfchenzellen sind. Auch einzeln liegende Fetttröpfchenzellen sind pathologisch.

Der Harn, welcher desquamierte Epithelverbände enthält, erscheint auf den ersten Blick klar, doch, in durchfallendem Licht betrachtet, sieht man kleinste weiche Flöckchen, die sich bei mikroskopischer Betrachtung als Epithelverbände erkennen lassen; in anderen Fällen sind es Leukozytenhaufen.

Was den Bakterienbefund anlangt, so ist es allgemein bekannt, dass ausgesprochene Bakteriurie sich durch eine Trübung des Harnes auszeichnet, welche im Gegensatz zu der durch zellige Elemente bedingten Trübung durch Sedimentierenlassen oder Zentrifugieren des Harnes nicht verschwindet. Mikroskopisch wird in solchen Fällen leicht nachgewiesen werden können, dass diese Trübung durch massenhafte Bakterien bedingt ist. Am häufigsten kommt eine solche Bakteriurie bei Pyelitis vor[1]). Bei

1) Nach Scheidemandel kommt es auch bei Paranephritis und manchen infektiösen Nephritiden zu Bakterienausscheidung, ohne dass das Nierenbecken erkrankt ist. Wenig wahrscheinlich erscheint mir die von Kornfeld beschriebene Bakteriurie, bei welcher andere pathologische Elemente im Harn vollständig fehlen sollen bei Gesundsein des Nierenbeckens und der Niere.



einer derartigen Bakteriurie sind andere pathologische Bestandteile wie Leukozyten und Erythrozyten nur dann erkennbar, wenn sie in grossen Mengen vorhanden sind, kleinere Mengen werden durch die Masse der Bakterien so leicht verdeckt, dass sie schwer auffindbar werden. Davon habe ich mich in Fällen überzeugen können, wo beispielsweise vorher sicher zu konstatierende Erythrozyten nach Auftreten einer Bakteriurie nicht mehr zu finden waren, und erst dann wieder sichtbar wurden, wenn die Bakterien spontan oder nach entsprechender Medikation gewichen waren. Doch auch in solchen Fällen lassen sich die Zellbestandteile des Sedimentes durch entsprechende Färbeverfahren sichtbar machen.

Es ist falsch, eine Pyelitis auszuschliessen, wenn eine dem blossen Auge sichtbare bakterielle Trübung des Harnes, eine manifeste Bakteriurie, fehlt. Der Harn kann auf den ersten Blick klar erscheinen und doch können darum Bakterienkeime in deutlicher Menge beim Mikroskopieren des Sedimentes und durch das Kulturverfahren[1]) nachgewiesen werden, wie ich es auf Grund zahlreicher Untersuchungen weiss. Eine solche latente Bakteriurie geht dann nicht selten zeitweise in eine manifeste über, welch letztere dann bei entsprechender Behandlung oder spontan schwinden kann. Auch dieses Verhalten mahnt uns daran, dass an einem klar erscheinenden Harn die Sedimentuntersuchung resp. das Kulturverfahren nicht unterlassen werden darf, wie es leider so oft geschieht. Doch in einem sehr grossen Teil der durch Sukkussionsschmerz, Psoasschmerz und Anwesenheit von roten Blutkörperchen oder anderen pathologischen Elementen erkennbaren Erkrankung des Nierenapparates fehlt jede Bakterienausscheidung. So fehlt sie oft bei Nephrolithiasis, bei den durch Stauung im Nierenbecken bei Nephroptose und Gravidität resp. Ovarialtumoren bedingten Beschwerden u. a. Bei Stauung im Nierenbecken können auch jegliche pathologische Formbestandteile im Urin fehlen, so dass wir dann ganz ausschliesslich auf die Konstatierung des

---

1) Den Bakteriennachweis mittels Kulturverfahren gestalte ich folgendermassen. Mit dem mittels Katheter steril entnommenen Harn werden Bouillonkölbchen beschickt und andererseits werden Zentrifugenröhrchen mit dem Harn gefüllt. Der Harn fliesst direkt aus dem Katheter in die Kölbchen resp. Röhrchen, nachdem die erste Portion in ein anderes Gefäss zwecks anderweitiger Untersuchung aufgefangen ist. Die Röhrchen werden sofort zentrifugiert, das Sediment resp. der die Kuppe des Röhrchens nach dem Abgiessen füllende Harn direkt auf die Agarplatte ausgegossen und ohne Benutzung einer Oese durch Herumdrehen und Schütteln der auf den Rand gestellten Platte auf der Oberfläche des Nährbodens zur Verteilung gebracht. Auf diese Weise erhalten wir eine Kultur aus dicht beieinanderstehenden kleinen Kolonien, die wie ein Rasen aussehen. Vereinzelte (2—3) Kolonien auf der Platte betrachte als „zweifelhaftes“ Resultat, falls es sich um Staphylokokken handelt, wenn auch im gegebenen Fall in der Bouillonkultur gleichfalls Staphylokokken aufgekommen sind. Das Beweisende ist die Agarplatte und nicht die Bouillonkultur. Zur weiteren Verarbeitung wird das Material der Agarplatte benutzt.



Sukkussionsschmerzes und des Psoasschmerzes resp. der druckschmerzhaften Niere die Diagnose stützen oder die Pyelographie resp. Ureterenkatheterismus vornehmen müssen.

Ich möchte hier die Aufmerksamkeit auf das meines Wissens nicht beschriebene, von mir so genannte gelatinöse oder gallertige Harnsediment lenken. Giesst man vom Zentrifugat die Flüssigkeit ab, so bleibt ein unflüssiger Bodensatz nach, der wie erstarrte Gallerte oder Gelatine aussieht und beim Umkippen des Röhrchens nicht ausfliesst. Erst nach kräftigem Schütteln des Bodens löst das Sediment sich von der Wand und rutscht dann langsam in einzelnen Partien längs der Wand beim Nachuntenhalten der Oeffnung heraus. Unter dem Mikroskop präsentiert es sich als aus Zügen, Streifen und einzelnen dicken Balken bestehend, die in verschiedener Richtung laufen. Beim Zusatz starker Essigsäure und von Alkalien löst sich die Masse unter Schwinden jeder Struktur auf, durch Essigsäure in geeigneter Verdünnung wird die Struktur deutlicher. Es scheint sich also um einen muzinartigen Körper zu handeln, den ich Pyelomuzin nennen möchte. Dieses gelatinöse Sediment hat die Eigenschaft, beim Erwärmen sich aufzulösen, ohne beim Erkalten wieder auszufallen, auch löst es sich in kaltem destilliertem Wasser und gelegentlich auch dann, wenn man es in einen anderen, kein gallertiges Sediment gebenden Harn tut. Meinen langjährigen Erfahrungen nach kommt das galatinöse Sediment dort vor, wo eine Erkrankung des Nierenapparates sicher besteht oder wenigstens ein Verdacht darauf besteht (Nephritis, Pyelitis, Nephrolithiasis, Nephroptose usw.). Bei notorisch Gesunden habe ich es nie konstatieren können. Und wenn hier und dort ein Kollege, den ich auf das gelatinöse Sediment aufmerksam machte, nach dem gelatinösen Sediment fahndete und mir dann eröffnete, dass das gelatinöse Sediment bei Gesunden oft vorkomme, so gehörten diese Kollegen zu denen, die weder den Sukkussionsschmerz berücksichtigen, noch den Psoasschmerz und die einen Harn dann für normal anzusehen pflegen, wenn er anscheinend klar entleert wurde und kein Eiweiss enthielt, und die nur wenig Erfahrung hatten in der Untersuchung des Sediments in anderen Fällen und keine Erfahrung im Untersuchen des Sediments Gesunder. Ihr Zeugnis, dass die Harne mit gallertigem Sediment von Gesunden stammten, hat somit keine bindende Kraft. Zudem kommt das gallertige Sediment bei Nephroptose, wohl als Folge der Nierenbeckenstauung, vor, ohne dass irgend ein anderes Erkrankungszeichen, wie Sukkussionsschmerz, Psoasschmerz, pathologische Zellbestandteile im Urin, Eiweiss vorhanden ist. Da muss die palpatorische Konstatierung der Nephroptose als genügend objektives Zeichen herhalten. Und da auf Nephroptose von dem betreffenden Kollegen überhaupt in den Fällen, wo sie bei angeblich gesunden Individuen gallertiges Sediment gefunden haben, nicht gefahndet worden ist, oder nicht gefunden worden ist, trotzdem sie, wie ich mich in einigen Fällen durch sorgfältige Nach-



untersuchung habe überzeugen können, sicher vorhanden war[1]), so muss ich eine so geartete Nachprüfung zurückweisen. Bei der Umfrage unter Kollegen teilte mir einer mit, er hätte selbst zuweilen ein gallertiges Sediment gehabt, und er hätte eine rechtsseitige Nephroptose, hätte auch schon Hämaturie gehabt. Ein anderer Kollege, Prof. Bennecke in Rostock, hatte bei einer seiner gynäkologischen Kranken einen Urin beobachtet, der gleich nach der Entleerung in toto gelatinös erstarrte, Geh.-Rat Kobert hatte die Substanz chemisch untersucht und als Pseudomuzin erkannt. Er selbst nimmt als Ursache der Bildung einer solchen Substanz bakterielle Wirkung an. Doch habe ich im gallertigen Sediment nicht immer Bakterien gefunden, oft erwies es sich, wenigstens auf den gewöhnlichen Nährböden, steril. Das gallertige Sediment ist bei ein und demselben Kranken nicht beständig, an einem Tage ist es vorhanden, an einem anderen fehlt es. Und das ist nicht wunderbar, da es sich in Abhängigkeit von dem Alkaleszenz- resp. Säuregrad oder von der Urinkonzentration (s. oben) sich lösen kann[2]).

Einige Worte müssen noch der Harnabsonderung bei Nierenbeckenerkrankungen gewidmet werden. Schon Guyon hat gefunden, dass die Pyelitis zu einer Polyurie führt infolge einer Reflexwirkung, ganz wie es auch die Affektionen der unteren Harnwege (Prostatitis) öfters tun. In der Tat finden wir aber die Polyurie in den hochentwickelten Formen

---

1) Es wird oft der Fehler begangen, dass auf Nephroptose nur in Horizontallage untersucht wird, nicht aber die Untersuchung in der Diagonallage oder noch besser in aufrechter Stellung der Kranken ausgeführt wird. So entgehen denn gar zu oft zweifellose Nephroptosen.

2) Dawidow zeigt, dass beim Vorhandensein von Zucker ein schleimiger Urin sich bilden kann, beim Menschen durch Bakterien, beim Hunde nach dem Verimpfen von Bact. vitiosus. Manche Autoren sehen diesen Schleim als Eiweisskörper an (Malerba), andere als Kohlehydrat (Caroneda, Albertoni).

Wird der schleimhaltige Harn mit Aeher geschüttelt, so bildet sich eine gallertige Substanz, welche durch Alkohol kompakter wird und dann ausfällt. Dawidow trocknete diese ausgefällte Substanz. Die trockene Masse löste sich meist in kaltem, destilliertem Wasser, löste sich nur unvollständig in heissem Wasser, in HCl, löste sich aber vollständig in H_2SO_4 und HNO_3. In Essigsäure löste sie sich nicht. Durch Jod wurde sie nicht gefärbt. Dawidow dialysierte nun den schleimigen Urin. Die restierende Substanz enthielt kein N, sie gab keine Eiweissreaktion, sie reduzierte nicht, die Elementaranalyse ergab Gegenwart von Phosphor, Eisen, Schwefel. Da Mucine kein Phosphor enthalten, so kann es sich nicht um Mucies handeln.

Dawidow hält den Stoff für ein durch die Lebenstätigkeit der Bakterien entstandenes Nukleoproteid. Jedenfalls ist dieser Stoff mit der Substanz in den von mir beobachteten gallertigen Sedimenten nicht identisch, da letztere in zuckerfreien und meist bakterienfreien Harnen vorkommen. Morochowetz hat in diabetischen Harnen auch bei Abwesenheit von Bakterien einen geleeartiges Sediment gesehen, besonders wenn der Zucker zeitweise verschwindet. Diese Substanz enthält keinen N und ist daher ein Kohlehydrat, wie M. annimmt. Zum Unterschied zu diesem Stoff waren meine gallertigen Sedimente ausschliesslich bei Nichtdiabetikern vorhanden.



der Pyelitis, in den früheren Stadien ist die Urinmenge vermindert. Es wäre von Interesse, die Frage zu verfolgen, inwieweit eine Schädigung der Nierensubstanz tubulöser oder vaskulöser Art die Art der Harnabsonderung bei Pyelitis beeinflusst. Für die schweren Formen scheint eine Nierenschädigung und weniger eine Reflexwirkung als Ursache angenommen werden zu müssen, und es ist sehr wohl möglich, dass schon in den leichten Fällen von Nierenbeckenerkrankungen eine leichte Schädigung der Nierensubstanz vorhanden ist. Verdünnungsversuch, Konzentrationsversuch (Volhardt) und Funktionsprüfung der Niere nach Schlayer müssten in einschlägigen Fällen unternommen werden, um diese Frage zu lösen. Die ambulatorische Beobachtung meines Materials gestattete leider solche Versuche nicht.

Das hier gebrachte Krankenmaterial ist nur ein Teil der von mir im Laufe der Jahre beobachteten Fälle.

Ich habe fast ausschliesslich ambulatorisches Material zur Verfügung gehabt. Daher konnten nur sehr selten die Fälle so verarbeitet werden, dass sie auch andere, die über eigene Erfahrungen nicht verfügen, zur Ueberzeugung zwingen, dass meine Auffassung über das Wesen der betreffenden Fälle die richtige wäre. Nur selten kam es zur Sektion und nur in einer verhältnismässig geringen Anzahl von Fällen konnte die bakteriologische Untersuchung des Harns vorgenommen werden, nur an ausgewählten Fällen konnte eine Nephrographie, Pyelographie, Zystoskopie, Ureterenkatheterismus vorgenommen werden, und nur ein Teil der Fälle konnte so lange Zeit in Beobachtung bleiben, dass der Verlauf des Leidens die Diagnose sicherte.

Das in dieser Arbeit gebrachte Krankenmaterial besteht zum grössten Teil aus derartigen objektiv wohl genügend beweiskräftigen Fällen. Das Gros der sonst von mir beobachteten zahlreichen Fälle ist nur ein- bis zweimal von mir gesehen worden, ohne dass oben genannte Bedingungen erfüllt werden konnten. Hier bestand zwar für mich persönlich kein Zweifel, dass irgendein Nierenbeckenleiden vorliege, jedoch Ungläubige können mit einem solchen Material nicht zum Glauben gebracht werden. Daher habe ich von der letzten grossen Masse von Fällen nur einige wenige hier mitgeteilt.

Solche Fälle mitzuteilen, welche so klar waren, dass auch von anderer Seite die Diagnose einer Erkrankung der oberen Harnwege gestellt werden konnte (Eiterharn, manifester Blutharn, exzessive Druckschmerzhaftigkeit der Nierengegend, Tumorbildung usw.), habe ich nicht für nötig befunden, da es mir darauf ankam, zu zeigen, dass die von mir geübten Untersuchungsmethoden dort zur richtigen Diagnose führen, wo andere Aerzte und Versucher auf diagnostische Abwege geraten.

Und ganz besonders möchte ich nochmals aufmerksam machen auf die unter appendizitischen Symptomen und mit schmerzhaftem Mac Burney-Punkt verlaufenden Fälle, in welchen mich ausser den hier



beschriebenen diagnostischen, auf ein Nierenbeckenleiden hinweisenden Zeichen auch eine methodische Palpation der Ileocökalgegend (beschrieben in meinem Buch „Die methodische Intestinalpalpation“), die mich in den Stand gesetzt hat, eine Appendizitis auszuschliessen[1]).

Ueberaus häufig sind die Fälle, wo ein Nierenbeckenleiden für eine Appendizitis gehalten wird (Fall 1, 2, 7, 10, 12, 13, 14, 19) und daher eine Appendektomie ausgeführt wird (1, 7, 12, 14, 19).

In anderen Fällen verlaufen sie unter gastrischen Symptomen, weshalb ein Ulcus oder ein anderes Magenleiden angenommen wird (Fall 20, 23) oder ein Darmkatarrh (Fall 11).

Nicht selten wurden die Fälle von anderer Seite als „Hysterie“ angesehen (Fall 19, 28) oder als Rheumatismus (Fall 4, 6).

Oefters verlaufen die Nierenbeckenerkrankungen unter Blasenerscheinungen, in welchen Fällen die Kranken auf Blasenkatarrh behandelt werden (Fall 18).

Manche Fälle verliefen unter neuralgischen Symptomen (Fall 22, 8).

Die Nierenbeckenerkrankungen sind besonders bei Frauen überaus häufig, werden aber selbst von erfahrenen Aerzten und Klinikern sehr oft wegen dieses latenten oder maskierten Verlaufes verkannt. Am häufigsten sind die Nierenbeckendilatationen und die Pyelitiden, welch letztere schon bei Kindern sehr oft vorkommen soll (Göppert, Birk, Langstein) und zu chronischen, über Jahre sich erstreckenden und oft latent verlaufenden Affektionen führt. Birks Frage, was aus diesen chronischen kindlichen Pyelitiden später „in den grossen Krisen des weiblichen Lebens wird“, d. h. während der Menstruation, Gravidität und Geburt, wird von Kermauer dahin beantwortet, dass beim erwachsenen und insbesondere schwangeren Weibe die Pyelitis nichts weiter als ein Relaps eines alten jahrzehntelang latent verlaufenen und unerkannten Nierenbeckenleidens wäre. Und dieser Auffassung können wir uns für eine grosse Mehrzahl der Fälle anschliessen.

Ein neues Licht wird in die Aetiologie der Nierenbeckeninfektionen durch die Lehren Pässlers und Raeders geworfen, welche ein ganzes Heer von Erkrankungen von den Tonsillen aus entstanden wissen wollen.

Nach Pässler führen Angina und chronische Mandelerkrankungen mit versteckten Eiteransammlungen und bakterienhaltigen Pfröpfen, weiter auch Erkrankungen der Zahnpulpa und alveoläre Pyorrhöe zu septischen Allgemeinerkrankungen aller Art, Störungen des Allgemeinzustandes, Kopfschmerzen, fieberhaften Zuständen, schleichenden Endokarditiden und

1) Nach de Quervains Sammelforschung wird in 5 pCt. aller auf die Diagnose Appendizitis hin operierten Fälle der Wurmfortsatz gesund befunden. Meiner Erfahrung nach ist der Prozentsatz auf mindestens 10 pCt. zu setzen, da der Chirurg in dem natürlichen Bestreben, seine Operation zu rechtfertigen, kleine Veränderungen, die sicher die Beschwerden nicht veranlasst haben, noch zu den kranken Wurmfortsätzen zählt.



Myokarditiden, Polyarthritiden usw., während schon Koppe-Seyler eine Sepsis und Gerich Gelenkrheumatismus von den Tonsillen ausgehen sah, und Kretz auf die Beziehung der Appendizitis zu infizierten Mandeln aufmerksam machte.

Pässler hat vaskuläre Schädigungen der Nieren mit Erythrozytenausscheidung gesehen und in anderen Fällen Dysurieen. Obzwar Pässler Nierenbeckenaffektionen im Gefolge von Tonsillitiden nicht erwähnt, so scheint es mir auf der Hand liegend, dass die von ihm beobachteten Dysurien auf einer von den Tonsillen aus infizierten Nierenbeckenaffektion beruhen mögen. Ich habe in einigen Fällen (5, 25) Pyelitis resp. Nephritis im Anschluss an Angina entstehen sehen.

Vordem ich das im Laufe des letzten Jahres an der Rostocker medizinischen Poliklinik beobachtete Material bringe, will ich einige markante Fälle aus früheren Jahren kurz mitteilen. Leider habe ich die Krankengeschichte dieser älteren Fälle nicht zur Hand und muss mich begnügen, dieselben nach dem Gedächtnis treu zu rekapitulieren.

I. Fälle aus früheren Jahren.

1. Im Jahre 1903 kam ein Fräulein in meine Behandlung, welchem wegen Schmerzen in der rechten Bauchseite vor $^1/_4$ Jahr eine Appendektomie gemacht worden war. Zunächst schwanden die Beschwerden, doch nach kurzer Zeit traten sie mit erneuter Heftigkeit auf (siehe S. 332). Ein Interner konstatierte Pyelitis und nach einer erfolglosen Behandlung in einem Krankenhaus wurde ihr geraten, sich wieder an einen Chirurgen zu wenden. Dazu liess sie sich aber jetzt nicht mehr bewegen und wandte sich an mich. Ich fand schmerzhaften Mac Burney-Punkt, rechtsseitigen Psoasschmerz, rechts lumbalen Sukkussionsschmerz, trüben Harn, im Sediment Eiterzellen und Erythrozyten, im steril entnommenen Harn Kolibakterien. Nach 10 wöchiger interner Behandlung (Bettruhe, Hitzeapplikation, Wildungen) wurde die Kranke geheilt und blieb es auch die folgenden 6 Jahre, bis ich die Kranke aus den Augen verlor.

2. Ich wurde zu einem Herrn gerufen, welcher angab, unter heftigen Schmerzen und erhöhter Temperatur rechts im Leibe erkrankt zu sein. Ein Arzt hatte Appendizitis konstatiert und zur Operation geraten. Ich fand, als der Operationsscheue (glücklicherweise) sich an mich wandte, schmerzhaften Mac Burney, rechts lumbalen Sukkussionsschmerz, rechts Boasschmerz und Erythrozyten in dem sonst klaren Harn, keine Spur von Exsudat, gut abtastbaren Psoas, gesundes Cökum und Pars coec. ilei und stellte die Diagnose Nierenstein. Die Schmerzen nahmen in den nächsten Tagen immer mehr zu, es traten Schmerzen beim Wasserlassen und dann Anurie ein, die nach einem Tage in Hämaturie überging, worauf allmählich die Beschwerden nachliessen. Der Kranke war 6 Jahre nachher in meiner Beobachtung und Behandlung, in welcher Zeit der Anfall ohne Hämaturie sich noch einmal wiederholte.

3. Ein Schauspieler hatte sich bei einem Sturz die linke Brustseite beschädigt. Ein Arzt hatte ihm Liegen und Kompressen verordnet, worauf die Schmerzen in der Brust sehr gemildert wurden. Doch nach 2 Tagen traten sehr heftige kolikartige Schmerzen im ganzen Leibe, besonders aber in der Oberbauchgegend auf. Der wiedergerufene Arzt erklärte, dass das wohl noch mit dem Sturz zusammenhänge und verordnete eine Salbe. Da die Schmerzen nicht wichen, wurde ich konsultiert. Ich fand einen stark gespannten Leib, der überall druckempfindlich war, besonders stark links



in der Oberbauchgegend. Links war auch äusserst starker lumbaler Sukkussionsschmerz vorhanden. Ich verordnete Morphium und nahm Urin zur Untersuchung mit, in welchem sich Erythrozyten fanden. Bei meinem zweiten Besuch waren die Beschwerden erheblich geringer, die Druckschmerzhaftigkeit des Abdomens war geschwunden, und es war nunmehr nur der lumbale Sukkussionsschmerz vorhanden (siehe S. 330). Nach einigen Tagen war der Kranke ganz schmerzfrei, nach einer Woche waren auch die Erythrozyten verschwunden. Der Kranke, der bald darauf den Ort verliess, schickte mir nach 3 Monaten einen nach einem wiederholten Anfall abgegangenen Harnstein in einem Brief zu.

4. In meine Sprechstunde kam eine Dame mit Klagen über ständige Rückenschmerzen seit einigen Monaten. Ich fand links lumbalen Sukkussionsschmerz und Erythrozyten im Harn. Da die Kranke meiner Diagnose Nierenstein keinen Glauben schenkte, wandte sie sich an einen anderen Arzt, welcher die Diagnose Rheumatismus oder Neuralgie stellte.

Nach 3 Monaten wurde ich zu der Dame ins Haus gerufen. Sie hatte heftige Schmerzen links im Leibe und in der Lendengegend, die Schmerzen strahlten in die linke Inguinalgegend aus. Ausserdem war starker schmerzhafter Harndrang und Pollakurie vorhanden. Der Harn war nunmehr trübe, mit eitrige Blutflöckchen enthaltendem Bodensatz. Bei einer Tagesmenge von ca. 3000 ccm blieb der Harn auch nach dem Sedimentieren trübe (Bakteriurie). Die Temperatur war stark erhöht, auch traten Schüttelfröste auf. Das Krankenlager dauerte 2 Monate, doch wurde die Kranke vollständig wiederhergestellt, allerdings blieb der linksseitige lumbale Sukkussionsschmerz noch lange Zeit bestehen.

5. Ein 13jähriger Knabe, der ebenso wie seine Geschwister mehrere Male im Jahre an Angina litt, erkrankte im Winter 1907 an Halsschmerzen, der Befund war sehr gering, so dass sich der sehr eigenwillige Knabe nicht bewegen liess, das Zimmer zu hüten. Beim Schneeschaufeln verspürte er Schmerzen im Rücken, die immer stärker wurden. Als ich dann konsultiert wurde, fand ich links lumbalen Sukkussionsschmerz, links Psoaschmerz. Im Urinsediment fand ich Leukozyten (20—30 im Gesichtsfeld), Erythrozyten (10—15 im Gesichtsfeld), grampositive Kokken in Ketten (Kultur nicht angelegt). Die Temperatur war erhöht, die Krankheit dauerte etwa 14 Tage ohne jemals später wiederzukehren. Es ist anzunehmen, dass an die abortive Angina eine infektiöse Pyelitis sich angeschlossen hat[1]) (siehe S. 342).

6. Prakt. Arzt B., 52 Jahre. Der Kollege fühlt sich seit einer Woche „fiebrig“, hat Kopfschmerzen und Rückenschmerzen, ist aber die Zeit über der Praxis nachgegangen.

Sensorium frei, Milz nicht vergrössert. Urin etwas trübe, hinterlässt beim Sedimentieren einen nur geringen Bodensatz. Im Sediment viele Eiterkörperchen und mässig viel rote Blutkörperchen; kein Eiweiss. Diazo —. Rechts starker lumbaler Sukkussionsschmerz und Psoaschmerz; links nicht. Temperatur 39. Da die Milz nicht geschwollen und Diazo negativ ist, äusserte ich die Ansicht, dass es sich wohl um keinen Typhus, sondern um eine Pyelitis handeln dürfte. Doch die bakteriologische Untersuchung des Urins ergab Typhusbazillen, nicht die erwarteten Kolibazillen.

Als ich mit diesem Bescheid beim Kollegen wieder eintrat, war schon ein anderer Kollege bei ihm gewesen, der den nur etwas trüben Urin ohne sichtbaren Eiterbodensatz, ohne ihn mikroskopiert zu haben, nicht als pyelitisch anerkannte und den Sukkussionsschmerz verlacht hatte, „da jeder Mensch von Schlägen Schmerz verspürt“. Ich wurde vom Kollegen mit dem Bescheid empfangen, dass eine Pyelitis bei

1) Es ist merkwürdig, dass kurze Zeit nach diesem Falle der Artikel von Lenhartz über fieberhafte Pyelitis erschien. Mit Hülfe des lumbalen Sukkussionsschmerzes habe ich den Fall richtig gedeutet.



ihm nicht vorhanden wäre, sondern wahrscheinlich ein Typhus. Letzteres konnte ich nun bejahen, ich bestand aber darauf, dass auch eine Pyelitis vorhanden wäre, und bezeichnete den Fall als Pyelotyphus.

Der Fall ist lehrreich dadurch, dass er uns zeigt, wie eine Infektionskrankheit eine Pyelitis hervorrufen kann.

Der Sukkussionsschmerz, Psoaschmerz und der Sedimentbefund konstatieren bloss eine Pyelitis, ob dieselbe eine primäre oder eine Teilerscheinung eines anderen Leidens ist, muss natürlich immer durch weitere Untersuchungen und Beobachtungen festgestellt werden. Uebrigens möchte ich hier darauf aufmerksam machen, dass die Kolipyelitis nicht selten ganz wie Typhus verläuft, unter schweren Allgemeinerscheinungen, Febris continua und Milzschwellung (Scheidemandel).

7. 22jähr. Fräulein leidet seit $1^1/_2$ Jahren an Schwellungen im Leibe. Vor $^3/_4$ Jahren wurde sie von einem Chirurgen untersucht, welcher, wie die Kranke genau angibt, auf den Blinddarm gedrückt hatte, und da hatte es furchtbar geschmerzt. Sie wurde darauf gleich am Blinddarm operiert. Während des Krankenhausaufenthaltes spürte sie nur wenig Schmerzen. Jedoch als sie aus dem Krankenhaus heraus war, fingen die alten Schmerzen wieder an. Bald gesellten sich auch Schmerzen beim Wasserlassen hinzu. Ein Urologe konstatierte Blasenkatarrh und machte Spülungen, die aber nicht halfen. Ich konstatierte rechts Nephroptose, rechts Psoasschmerz und lumbalen Sukkussionsschmerz. Mc. Burney-Punkt sehr schmerzhaft! Im Urin 5—6 Erythrozyten im Gesichtsfeld. Intensive Hitzebehandlung. Lindenblütentee, Ruhe und Bandage halfen uns besser und dauernder als die Appendektomie.

8. 32jähr. Apothekerfrau, leidet an Schmerzen im linken Bein, welche von den behandelnden Aerzten teils als neuralgisch, teils als rheumatisch gedeutet wurden und derenwegen der Kranken eine Kur in einem Moorbad verordnet worden war.

Bei der Untersuchung fand ich eine Neuralgie im Gebiet des N. cruralis. Links lumbaler Sukkussionsschmerz und Psoasschmerz, rechts nicht. Linke Niere ptotisch. Beim Versuch die linke Niere herunterzuziehen, gibt die Kranke einen heftigen Schmerz im Gebiet des N. cruralis, besonders vorn auf dem linken Oberschenkel an. Im eiweissfreien Urin vereinzelte Erythrozyten. Eine Liegekur, Mastkur und das Tragen einer Bandage bringt völliges und dauerndes Schwinden der Beschwerden herbei.

Ich lasse nun die Fälle folgen, die ich im Laufe des letzten Jahres in der medizinischen Poliklinik in Rostock beobachtet habe.

II. Fälle aus der Rostocker medizinischen Poliklinik.

9. Der Student X., krank seit 8 Tagen. Von anderer Seite war Rheumatismus diagnostiziert worden. Er klagt über heftige beständige Schmerzen im Rücken, die auch nachts vorhanden sind. Stuhlgang angehalten. Appetit gut. Beim Wasserlassen keine Beschwerden. Bei der Untersuchung fand sich ein ausgesprochener linksseitiger lumbaler Sukkussionsschmerz. Druck auf den Lumbadorsalis schmerzhaft. Latissimus nicht schmerzhaft. Ausgesprochener linksseitiger Psoasschmerz, nach oben zunehmend. nach unten abnehmend. Rechts kein Psoasschmerz.

Urin klar, kein Eiweiss, im spärlichen Sediment keine Leukozyten, 1—2 stark veränderte rote Blutkörperchen im Gesichtsfeld.

Ich diagnostizierte Nephrolithiasis und verordnete heisse Applikationen. Nach 5 Tagen vergingen die Schmerzen und der Kranke war dann einige Tage auf den Beinen. Darauf trat plötzlich Hämaturie auf ohne Schmerzen, deretwegen der Kranke

auf der Privatstation der medizinischen Klinik in Rostock aufgenommen wurde. Der Ureterenkatheterismus ergab Erkrankung der linken Niere. Genauere Diagnose wurde nicht gestellt.

Epikrise. Die subjektiven Symptome und eine Urinuntersuchung, die die wenigen Erythrozyten nicht beachtete, liessen keine Nierenaffektion vermuten. Nur die Auslösung des lumbalen Sukkussionsschmerzes und des Psoasschmerzes erlaubte es, auf eine Nierenaffektion zu kommen.

10. Fa., Knabe von 14 Jahren. 21. 4. 1911. Polikl. Nr. 686. Wird wegen Blinddarmentzündung geschickt. Vor 14 Tagen plötzlich erkrankt mit Schüttelfrost, Kreuzschmerzen, Leibschmerzen und Kopfschmerzen, täglich Erbrechen und Appetitlosigkeit. Keine Beschwerden beim Urinieren. Fast täglich Schüttelfrost. Die Kreuzschmerzen sind beständig, exazerbieren aber 10—15 mal am Tage und werden dann sehr heftig.

Seit diesen 14 Tagen ist der Kranke obstipiert und hat nur 3 mal Stuhlgang gehabt.

2 Wochen vor Beginn der Schmerzen erkrankte der Kranke an einem pustulösen Ausschlag, welcher auch bis heute nicht ganz vergangen ist.

Status. Der Kranke macht einen schwerkranken Eindruck, ist aber bei Besinnung und antwortet, wenn auch unlustig, auf die gestellten Fragen. Er klagt besonders über Schmerzen im Rücken und im ganzen Leibe ohne besondere Lokalisation. Leib etwas gespannt, aber doch im Exspirium zur Ausführung der Tiefenpalpation eindrückbar, so dass sich Colon transversum, Coecum und Flexura sigmoidea palpieren lassen. Der Leib ist überall etwas druckempfindlich. Ausgesprochener Mac Burneyscher Schmerzpunkt. Besonders aber ist das rechte Hypochondrium sehr druckempfindlich, die Empfindlichkeit steigert sich bei bimanueller Tastung. Auch das linke Hypochondrium ist druckschmerzhaft, jedoch weniger als links.

Beiderseits starker lumbaler Sukkussionsschmerz, schon beim ganz leisen Aufklopfen äussert der Kranke deutlich nach vorne ausstrahlende Schmerzen, beim etwas stärkeren Aufklopfen werden die Schmerzen, besonders rechts, ganz unerträglich.

Rechts in der Appendixgegend starker Psoasschmerz, derselbe lässt sich bis nach oben ins Hypochondrium herein verfolgen und ist oben noch schmerzhafter als unten.

Auf dem Psoas in der Appendixgegend die Pars coecalis ilei als gurrender, weicher Strang palpierbar. Appendix daneben nicht zu tasten. Links ist der Psoasschmerz erheblich schwächer.

Was besagen nun in diesem Fall die verschiedenen Druckschmerzen, d. h. die beiderseitigen Psoasschmerzen, der beiderseitige lumbale Sukkussionsschmerz? Der Psoasschmerz machte eine Nierenbeckenaffektion wahrscheinlich, da er auf der einen Seite heftiger war als auf der anderen. Der lumbale Sukkussionsschmerz konnte mit Sicherheit auf die Nieren bezogen werden, da er schon bei sehr schwachem Klopfen stark empfunden wurde. Da er rechts bedeutend stärker war als links, musste vornehmlich die rechte Niere affiziert sein.

Trotzdem nun kein Eiweiss im Urin nachgewiesen wurde und trotzdem der Harn klar entleert wurde, untersuchte ich das Sediment in der Erwartung, pathologische Formelemente zu finden. Und in der Tat, es fanden sich einige Fettkörnchenzellen verschiedener Form und Grösse, zum Teil in ganzen Verbänden (Plaquards). Leukozyten etwa 10 und rote Blutkörperchen etwa 5—8 im Gesichtsfeld.

Für mich war es absolut sicher, dass der Kranke eine Pyelitis hatte. Ob es eine primäre Pyelitis war mit schweren Allgemeinerscheinungen oder ob die Pyelitis, wie in dem Fall 5, eine Teilerscheinung irgendeiner Infektionskrankheit war, das konnte in der Poliklinik nicht gleich entschieden werden und brauchte es auch nicht, da der Kranke auf die Kinderklinik dirigiert wurde, wo die weitere Beobachtung diese Frage entscheiden sollte.



In der Kinderklinik wurde sehr bald eine Meningitis[1]) konstatiert, doch meine Annahme, dass eine Pyelitis vorhanden wäre, wurde verworfen, da der Urin klar wäre und kein Eiweiss enthalte. Aus diesem Grunde war auch eine Sedimentuntersuchung unterlassen worden.

Der Kranke starb. Die Sektion deckte eine Meningitis und eine doppelseitige Pyelitis auf.

Epikrise: Der Fall zeigt die Wichtigkeit der Schmerzprüfung des Psoas und des lumbalen Sukkussionsschmerzes und die diagnostische Bedeutung auch ganz geringer pathologischer Sedimente bei Abwesenheit von Albumen für das Erkennen einer Nierenbeckenaffektion. Ohne diese Zeichen konnte letzteres Leiden nicht erkannt werden, denn 1. klagte der Kranke nicht über einseitige Schmerzen in der Nierengegend, sondern im ganzen Rücken und Leibe, 2. fehlten Urinbeschwerden, 3. war der Urin klar und fehlte Eiweiss.

11. Erna Bü., 5. 9. 1912. Seit jeher ist die Kranke blutarm, deswegen hat sie oft nicht arbeiten können. Vor $1^1/_2$ Jahren litt sie 3 Monate an Schmerzen im Rücken mit Husten und Auswurf. 3 Monate vor der ersten Vorstellung begannen wieder leichte Schmerzen im Rücken, die immer stärker werden und fast beständig anhalten. Seit 8 Tagen bestehen ausserdem Schmerzen in der linken Hälfte des Abdomens und Durchfall.

Status: Blasses Aussehen. Ueber linker Lungenspitze Dämpfung und Rasseln. Habitus enteroptoticus, costa X fluctuans.

Das Abdomen weich, nicht empfindlich, nur bei tieferem Druck auf die linke Bauchhälfte wurde ein recht starker Schmerz empfunden.

Das Colon transversum wurde in bogenförmigem Verlauf 3 Querfinger unter dem Nabel getastet, als stark kontrahierter, recht konsistenter Strang ohne Gurrgeräusch und ohne Druckschmerzhaftigkeit. Cökum an normaler Stelle, weich gurrend, nicht schmerzhaft. Flexura sigmoidea als weicher, nicht gurrender Strang tastbar, nicht schmerzhaft in seinem Verlauf. Dagegen ist der ganze linke Psoas vom Lig. Poupartii bis hoch hinauf über Nabelhöhe sehr druckschmerzhaft, besonders stark die oberen Partien, der rechte Psoas dagegen erweist sich als nicht druckschmerzhaft.

Während ich vorher an eine Darmkrankheit eventuell an eine Darmtuberkulose gedacht hatte, belehrte mich dieser einseitige, bis oben hinauf reichende Psoasschmerz eines anderen. Ich prüfte nun die Lumbalgegend und fand einen ausgesprochenen lumbalen Sukkussionsschmerz links, rechts dagegen fehlte er. Nun erst stellte ich an die Kranke die Frage, ob sie jemals an Urinbeschwerden gelitten hatte, und jetzt gestand die Kranke, dass sie seit 8 Tagen sehr oft und unter Schmerz uriniere, was sie vorher verschwiegen hatte.

Der eiweissfreie, saure, im auffallenden Licht klare, im durchfallenden leicht getrübte Urin wurde nun zentrifugiert. Das ziemlich reichliche Sediment des spontan gelassenen als auch des mit dem Katheter entnommenen Harns war gallertig, zeigte unter dem Mikroskop ein gestreiftes Aussehen und enthielt 15—20 rote Blutkörperchen und 15—20 Leukozyten im Gesichtsfelde. Nach Zusatz von konzentrierter Essigsäure löste sich die gelatinöse Masse auf, es verschwanden auch die roten Blutkörperchen, von den Leukozyten blieben die Kerne, und es trat jetzt eine Masse oxalsaurer Kristalle auf. Das Sediment des steril entnommenen Urins gab eine Reinkultur von Kolibazillen.

Der Urinbefund stimmte auffallend mit der Annahme überein, dass es sich um

1) Nach Langstein und anderen Autoren verläuft bei Kindern die Pyelitis nicht selten unter Symptomen, die vollständig einer Meningitis gleichen.



eine Nierenbeckenaffektion gehandelt hat. Es war auch das gallertige Sediment von grosser Wichtigkeit für eine weitere Stütze der Diagnose.

Die Kranke wurde zur weiteren Beobachtung in die Klinik aufgenommen.

Der Kranken wurde vom Abteilungsarzt (Dr. Beyer) Bolus alba gegen die Durchfälle verordnet, wonach diese aufhörten. Auch die Schmerzen nahmen ab und waren nach etwa 6 Tagen fast ganz vergangen, was den Abteilungsarzt veranlasste, das ganze Leiden und die Schmerzen mit dem Darm in Zusammenhang zu bringen. Eine Prüfung des Psoas- und Sukkussionsschmerzes war vom Abteilungsarzt nicht vorgenommen worden, ebensowenig eine Sedimentuntersuchung des Harns, „da Albumen fehlte". Ich konnte bei täglicher auf eigene Initiative unternommener Untersuchung des Sedimentes eine stete Abnahme der roten Blutkörperchen konstatieren — nach 6 Tagen waren sie ganz fort — ebenso auch ein stetes Abnehmen des Sukkussions- und des Psoasschmerzes. Das gelatinöse Sediment verschwand aus dem Urin; an manchen Tagen waren Urate vorhanden, einmal Phosphate und einige Male gar keine Kristalle. Die Schmerzen waren fast ganz vergangen. 10 Tage nach der Aufnahme trat eine starke Bakteriurie ein und ein heftiger Schmerzanfall. Darauf traten wieder rote Blutkörperchen im Urin auf, zuerst weniger, dann stets sich vermehrend, die Schmerzen wurden wieder etwas stärker.

18 Tage nach der Aufnahme traten sehr heftige Schmerzen in der Blasengegend auf und Brennen beim Urinieren, um am anderen Tage die ganze linke Bauchseite zu ergreifen und dann auch die linke Lumbalgegend. Auch musste die Kranke jetzt erbrechen. Die Schmerzen waren viel stärker wie früher und so heftig, dass zu Morphiuminjektionen Zuflucht genommen werden musste. Gleichzeitig waren wieder ein sehr starker lumbaler Sukkussionsschmerz und Psoasschmerzen aufgetreten. Der Abteilungsarzt hatte sich von mir nicht überzeugen lassen wollen, dass es sich um eine Nierenbeckenaffektion handelte. Und auch als er schliesslich, einen Monat nach der Aufnahme, auf mein Drängen eine Sedimentuntersuchung des Harns vornahm, fand er nur einige rote Blutkörperchen, denen er keine Bedeutung beimessen wollte. Eine so naheliegende bakteriologische Urinuntersuchung wurde nicht ausgeführt. Der Kollege berief einen Gynäkologen, welcher normalen Genitalbefund feststellte. Die von mir persönlich vorgenommene Harnuntersuchung stellte jetzt wieder das gelatinöse Sediment im Urin fest, zahlreiche rote Blutkörperchen — 10—15 im Gesichtsfelde —, hyaline Zylinder und Spuren von Eiweiss. Es wurde nun eine Röntgenaufnahme gemacht und auf der linken Seite ein erbsengrosses Konkrement im Anfang des Ureters konstatiert. 4 Tage dauerten die heftigen Schmerzen unter erhöhter Temperatur an, allmählich nahmen sie dann ab, allmählich gingen auch die roten Blutkörperchen im Urin wieder zurück, und auch der Sukkussionsschmerz und Psoasschmerz wurden geringer, und 8 Wochen nach Beginn des zweiten Anfalls waren die subjektiven Schmerzen beim Liegen gar nicht mehr vorhanden und nur beim Gehen wurden sie noch schwach verspürt. Der Sukkussionsschmerz links war zu dieser Zeit nicht mehr vorhanden, es bestand nur noch ein ganz schwacher Psoasschmerz. Im Urin habe ich jetzt keine roten Blutkörperchen mehr finden können. Die Kranke wurde 2 Monate nach der Aufnahme mit der klinischen Diagnose des Abteilungsarztes „Darmkatarrh" entlassen.

Epikrise: Der Fall lehrt uns wiederum, dass eine Sedimentuntersuchung nicht unterlassen werden kann, wenn der Urin klar erscheint und Eiweiss fehlt. Tatsächlich war von anderer Seite eine Sedimentuntersuchung aus diesem Grunde Wochen hindurch versäumt worden. Der Fall zeigt, dass eine manifeste Bakteriurie bei Nierenbeckenleiden nicht ständig vorhanden zu sein braucht, sondern auf kurze Zeit erscheinen und wieder schwinden kann, ohne dass die übrigen Erscheinungen schwinden. Er zeigt uns auch, dass selbst ganz geringe, leicht zu übersehende Blutkörperchenmengen im Sediment eine pathologische Bedeutung haben und nicht als etwas „nichts



Besonderes" angesehen werden dürfen. Schliesslich zeigt er uns, wie sicher lumbaler Sukkussionsschmerz und Psoasschmerz auf eine Erkrankung der oberen Harnwege hinweisen.

Ich möchte mir aus Anlass dieses Falles den Hinweis darauf erlauben, wie unendlich schwer es ist, Kranke, die man aus der Poliklinik auf die Station gibt, weiter in zweckentsprechender Weise zu beobachten, wenn es dem Abteilungsarzt nicht passt, dass Kranke seiner Abteilung anderen „zu Studienzwecken und Publikationszwecken" dienen. Wenn die vorgeschlagenen diagnostischen Eingriffe abgelehnt oder möglichst hinausgeschoben werden, wenn man deshalb, selbst unter steter Gefahr, mit dem Kollegen in die Haare zu geraten, auf eigene Faust versucht, so gut es geht, illegaliter verschiedene Untersuchungen zu machen, um Klarheit über den Fall zu bekommen, so ist das keine Freude. Man zieht es vor, in Zukunft doch lieber die Fälle poliklinisch zu beobachten.

12. Frau Ko., 26 Jahre. 3. 11. 1912. 5 Jahre verheiratet. 4 Kinder. Seit dem 3. Kinde weisser Fluss. Vor 3 Jahren Retroflexio operiert.

Seit 2 Jahren Schmerzen in der rechten Bauchseite von unten nach oben sich erstreckend und seit einem Jahre auch rechts im Rücken. Schmerz fast beständig, mitunter sehr stark, durch Körperbewegung verstärkt. Seit $^3/_4$ Jahr empfindet die Kranke ein Gefühl des Wundseins im Harnkanal. Die Kranke muss alle Stunde Wasser lassen, nachts dreimal.

Status: Rechts Nephroptose III. Grades. Beim Druck auf die Niere wird ein ebensolcher Schmerz empfunden, wie er auch sonst vorhanden ist. Mac Burneyscher Punkt schmerzhaft, doch bei der Palpation des Psoas zeigte es sich, dass der ganze Psoas bis hoch nach oben schmerzhaft ist, die Pars coecalis ilei auf dem Psoas deutlich tastbar. Der linke Psoas ist nicht schmerzhaft. Rechts sehr starker lumbaler Sukkussionsschmerz. War nach dieser Untersuchung die rechte Niere als Schmerzquelle zu betrachten, so wurde die Annahme einer Erkrankung der Harnwege durch die Untersuchung des mit dem Katheter entleerten Urins bestätigt. Der Urin reagierte sauer. Zahlreiche teils verfettete Epithelien der Harnwege, rote Blutkörperchen, ca. 5 im Gesichtsfelde und vereinzelte Leukozyten. Der Frau wurden heisse Applikationen und Ruhe verordnet. Nach 1 Woche gab die Kranke an, dass die Schmerzen im Rücken geschwunden seien, jedoch seien die Schmerzen rechts im Leibe geblieben. Der Sukkussionsschmerz der rechten Lendengegend war jetzt nicht mehr vorhanden, jedoch war jetzt der Schmerz auf Druck rechts unten im Leibe entsprechend dem Mac Burney auch bei oberflächlichem Druck sehr schmerzhaft, dabei bestand sehr starker Psoasschmerz rechts bis oben hinauf. Diesmal war gleich unterhalb der Pars coecalis ilei, dicht derselben anliegend, ein bleifederdickes wurmförmiges Gebilde zu tasten, welches Konsistenz und Volumen nicht veränderte und in welchem kein Gurrgeräusch zu erzeugen war, während die Pars coecalis ilei schlauchförmig war, Gurrgeräusche hören liess und seine Konsistenz und Volumen wechselte, ohne jemals zu einem wurmähnlichen Gebilde sich zu kontrahieren. Das wurmähnliche Gebilde war zweifellos die Appendix. Letztere war auch druckschmerzhaft, doch da der daneben liegende Bereich des Psoas in gleicher Weise schmerzhaft war, so konnte der beim Druck auf die Appendix hervorgerufene Schmerz nicht auf denselben bezogen werden. Immerhin hätte die starke Druckschmerzhaftigkeit der unteren Psoashälfte eine Appendizitis vermuten lassen, wenn die Untersuchung vor einer Woche nicht eine Nierenaffektion konstatiert hätte. So konnte denn angesichts des Schwindens des lumbalen Sukkussionsschmerzes der Psoasschmerz als von dem Ureter ausgehend



(vielleicht infolge Wanderung eines Steines aus dem Nierenbecken in den Ureter) gedeutet werden.

Die Frau erschien nach 4 Tagen wieder mit der Angabe, dass die Schmerzen im Rücken auch jetzt nicht vorhanden seien, der Schmerz rechts im Leibe wäre aber noch schlimmer geworden. Jetzt war die Haut in dem rechten Hypogastrium sehr schmerzempfindlich, auch bei ganz leisem Druck war diese Gegend schmerzhaft, der Psoas besonders in seinen unteren Partien sehr schmerzhaft. Auch jetzt war die Appendix wie vor 4 Tagen palpabel und druckschmerzhaft, doch war der Schmerz bei Druck auf die Appendix genau derselbe wie auf den Psoas. Im Urin fanden sich diesmal keine roten Blutkörperchen.

Hätte ich die Kranke in solchem Zustande zum ersten Mal gesehen, so hätte ich an Appendizitis denken können. Doch da die Krankheit mit dem lumbalen Sukkussionsschmerz begonnen, so war ich auch jetzt geneigt, den jetzigen Schmerz als weiteres Stadium des früheren Schmerzes anzusehen. Es konnte natürlich auch ein gynäkologisches Leiden in Frage kommen. Da die Kranke jetzt gerade die Regeln hatte, so musste weitere Untersuchung unterbleiben und die Frau erhielt die Weisung, nach Beendigung der Regeln wiederzukommen, bis dahin aber das Bett zu hüten.

Die Frau wandte sich darauf, als die Schmerzen immer schlimmer wurden, an einen Arzt, der die Entwicklung der Krankheit vielleicht nicht beobachtet hatte, und wegen des Schmerzes in der Blinddarmgegend eine Appendizitis diagnostizierte, worauf die Kranke in die chirurgische Klinik geschickt wurde. Hier wurde eine Nierenröntgenaufnahme gemacht und ein Konkrement in der Gegend des oberen Ureters konstatiert. Doch in Anbetracht der Schmerzlosigkeit der Nierengegend wurde wegen des überaus schmerzhaften Mac Burneyschen Punktes eine ausserdem bestehende subakute Appendizitis angenommen und eine Appendektomie ausgeführt, bei welcher ich zugegen war. Der Wurmfortsatz lag parallel der Pars coecalis ilei, genau wie ich ihn palpiert hatte, war nicht verdickt und von normaler Konsistenz, auch waren keinerlei Adhäsionen vorhanden. Der Wurmfortsatz war in seiner ganzen Länge mit einem Mesenterium versehen (die damit zusammenhängende geringe Beweglichkeit war sicher die Ursache dessen, dass ich hier den normaldicken und normalkonsistenten Wurmfortsatz hatte tasten können). Bemerkenswert war, dass nicht nur der Wurmfortsatz, sondern auch die seröse Bedeckung der übrigen Intestinalteile dieser Gegend stark hyperämisch erschienen[1]), ebenso auch die rechtsseitigen Adnexe. Diese Hyperämie konnte sehr wohl eine sympathische sein infolge eines von einer krankhaft ergriffenen Stelle ausgehenden neurovaskulären Reflexes. Der ausgeschnittene und aufgeschnittene Wurmfortsatz hatte eine vollkommen normale Schleimhaut, keine Obliterationen und keine Verdickung der muskulofibrösen Wandschicht, er war leer.

Die histologische, in dem pathologischen Institut vorgenommene Untersuchung der Paraffinschnitte zeigte einen vollständig normalen Bau der Appendix, insbesondere keinerlei Veränderungen der Lakunen und Follikel, keine Infiltration der Muskelschicht. Nur die subserösen Gefässe erschienen erweitert und perivaskulär leicht infiltriert.

1) Denck hat wegen einer von ihm diagnostizierten Appendizitis einen Fall operiert, wo der Wurmfortsatz sich als vollständig normal erwies, jedoch ein seröser Erguss neben dem Cökum gefunden wurde, ohne dass der Ursprung desselben festgestellt werden konnte. Denck sagt, dass solche Fälle, wo seröser Erguss und gerötete Därme bei gesundem Wurmfortsatz gefunden werden, häufig sind. Es ist sehr wahrscheinlich, dass in dem Denckschen Falle, gleich wie in meinen Fällen 12 und 14 eine Erkrankung der oberen Harnwege vorgelegen hat, die zu appendizitischen Symptomen und zur sympathischen Reizung der gleichzeitigen Peritonealbedeckung der Intestina geführt hat.



(Eine vorher vorgenommene Untersuchung eines Gefrierschnittes hatte eine Epithelabstossung der oberflächlichen Schleimhautschicht ergeben, doch da im übrigen der Wurmfortsatz vollständig normal war, so wurde später das Präparat eingebettet und untersucht, um die Annahme zu stützen, dass die Epithelabstossung weiter nichts wie eine bei Gefrierschnitten der Appendix häufiges Kunstprodukt darstellt.)

Nach der Operation schwanden die Schmerzen in der Blinddarmgegend, doch hatte die Kranke 2 Tage lang heftige Schmerzen im Rücken, deretwegen zur Morphiumspritze gegriffen werden musste. Nach ca. 14 Tagen verliess die Kranke schmerzfrei und mit der Ueberzeugung, von einem Blinddarmleiden auf immer befreit worden zu sein, das Krankenhaus (siehe S. 332). Eine vorher in der chirurgischen Abteilung vorgenommene Röntgenuntersuchung der Niere stellte wieder rechts ein Nierenkonkrement fest.

Nach $^1/_2$ Jahr sah ich die Kranke wieder. Sie teilte mit, dass sie die ganze Zeit über „heimliche" Schmerzen rechts im Rücken gehabt hätte; ca. alle 3—4 Wochen aber wären die Schmerzen ca. 12—24 Stunden lang sehr heftig. Nur einmal während eines solchen Anfalls wären die Schmerzen nach vorne auf die rechte Leibeshälfte übergegangen.

Auch jetzt war der Mac Burneysche Punkt trotz Fehlens des Wurmfortsatzes sehr schmerzhaft. Es war hier starker Psoasschmerz vorhanden bis nach oben hinauf. Links fehlte der Psoasschmerz. Rechts ausgesprochener lumbaler Sukkussionsschmerz, links nicht. Rechts Lumbadorsalschmerz, links nicht. Rechts Druckschmerzhaftigkeit an der Austrittsstelle des Ischiadikus, links nicht. Im gallertigen Sediment des klar aussehenden, eiweissfreien Urins wenige Fettkörnchenzellen, wenige Leukozyten mit ca. 6—7 Erythrozyten im Gesichtsfeld.

Bei der jetzt vorgenommenen Röntgenuntersuchung konnte kein Konkrement konstatiert werden. Aus dem steril entnommenen Urin konnten aber sowohl auf Bouillon als auch auf Agar Staphylokokken gezüchtet werden. Eine zystoskopische resp. pyelographische Untersuchung gestattete die Frau nicht. Ich verordnete aber Bettruhe, Hitzeapplikationen, Urotropin, da ich nun annahm, dass es sich um infizierte Nierenbeckenerweiterung infolge Nephroptose handelte, und nach dem Aufstehen das Tragen einer Bandage. Diese Behandlung hatte vollen Erfolg.

Epikrise. Dieser Fall ist lehrreich, sofern er ein leuchtendes Beispiel ist im Kapitel der Pseudoappendizitis und uns erklärt, warum so oft gesunde Fortsätze exstirpiert werden. Auch hier war erst durch das Vorhandensein des lumbalen Sukkussionsschmerzes und des Psoasschmerzes die Notwendigkeit einer sorgfältigen Sedimentuntersuchung nahegelegt worden, auch hier zeigte es sich, dass auch eine ganz geringe Zahl Erythrozyten im Harn diagnostisch verwertet werden muss.

Die schmerzfreie Periode einige Zeit lang nach der Operation und zur Zeit der Entlassung aus der chirurgischen Anstalt wird in ähnlichen Fällen als operative Heilung eines Wurmfortsatzleidens angesehen, während der weitere Verlauf zeigt, dass von einer Heilung nicht die Rede ist (siehe S. 332).

13. Erna Ka., 21 Jahre. Erkrankte 2 Monate vor der ersten Vorstellung. Abends hatte die Kranke damals starken Heisshunger und etwas Schmerz rechts im Leibe und einmal Erbrechen. Um 4 Uhr nachts wachte sie auf vor Schmerzen. Diese hielten den ganzen Tag und die nächste Nacht an, so dass ein Arzt ihr eine Morphiuminjektion geben musste. Seitdem hat sie beständig Schmerzen, nachts wacht sie vor Schmerzen auf. Bald sind die Schmerzen schwächer, bald stärker. Nach dem Essen verschlimmern sich die Schmerzen nicht, jedoch beim Gehen, Arbeiten, Heben werden die Schmerzen stärker. Beim Heben, Bücken, Sichaufrichten Schmerzen im Rücken, sonst aber werden die beständigen Schmerzen vorne rechts im Leibe gefühlt. Keine Beschwerden beim Wasserlassen, keine Verstopfung. Hat damals 14 Tage zu Bett gelegen.

Am ersten Tage der Krankheit hatte die Kranke Schüttelfrost, 8 Tage später



wiederholte sich der Schüttelfrost, in der übrigen Zeit weder Schüttelfrost noch Frösteln. Die während der Krankheit mehrmals vorgenommene Temperaturmessung ergab laut Angabe der Kranken subfebrile Temperaturen (bis 38,0).

Status. Bei der Untersuchung ist Mac Burney druckschmerzhaft. An dieser Stelle ist auch der Psoas schmerzhaft, aber der Psoasschmerz reicht bis oben herauf, während die unterste, dem Ligam. Poup. angrenzende Partie des Psoas wenig schmerzhaft ist. Die oberste Partie des Psoas dagegen ist sehr schmerzhaft. Links fehlt der Psoasschmerz.

Bei der Untersuchung findet sich ein Coecum mobile, beim Heraufschieben des Coecum wird Schmerz geäussert (Zerrung des Mesenteriums). Auch lässt sich die Flexura hepatica nach innen verschieben.

Auf dem Psoas ist unten die Pars coecalis ilei palpabel. Unterhalb derselben lässt sich zunächst kein anderer Strang auf dem Psoas tasten, aber bei der am anderen Tage vorgenommenen Untersuchung ist hier unterhalb der Pars coecalis ilei ein wurmähnliches, druckempfindliches Gebilde zu palpieren, welches sich nach aussen schieben lässt und dann in dem unteren Ileocökalwinkel als zusammengerollter „Wurm“ sich repräsentiert. Beim Druck auf dieses Gebilde, den Wurmfortsatz, wird Schmerz in der Nabelgegend angegeben. Doch auch die hintere Bauchwand in der Umgebung der Appendix ist schmerzhaft.

Keine oberflächliche oder tiefe Hautschmerzhaftigkeit und keine Muskelschmerzhaftigkeit in der Ileocökalgegend.

Der Latissimus ist nicht schmerzhaft. Wohl aber ist der obere Teil des Lumbodorsalis rechts sehr druckschmerzhaft.

Rechts ist lumbaler Sukkussionsschmerz vorhanden, wobei auch Schmerz rechts vorne im Leibe angegeben wird.

Es ist eine Nephroptose 3. Grades (im Stehen bestimmt) rechts vorhanden, beim Heraufdrücken und beim Herunterziehen der etwas vergrössert erscheinenden Niere werden Schmerzen rechts angegeben dort, wo sie gewöhnlich gespürt werden.

Im Urin kein Eiweiss, aber rote Blutkörperchen (3—4—5 im Gesichtsfeld) und grosse Fettkörnchenzellen, wenig Leukozyten. Der Harn ist klar. Der steril entnommene Urin wird bakteriologisch untersucht. Es wachsen in Bouillon und Agar grampositive Kokken. Eine Röntgenaufnahme zeigt keine Konkremente.

Nach allem lässt sich annehmen, dass eine Affektion des Nierenbeckens vorhanden ist. Doch erhebt sich die Frage, ob daneben noch eine Wurmfortsatzerkrankung vorhanden ist. Die Beweglichkeit und die mangelnde Verdickung desselben spricht dagegen, die Transmission des Schmerzes beim Druck auf den Wurmfortsatz spricht dafür.

Die gynäkologische Untersuchung ergibt eine rechtsseitige Salpingitis. Die in der gynäkologischen Klinik ausgeführte Zystoskopie zeigt eine starke lokale Rötung beider Ureterenmündungen, woraus auf eine Pyelitis geschlossen wurde. Somit ist es sehr möglich, dass das Genitalleiden, wie so oft, die Ursache eines Nierenbeckenleidens ist.

Die Kranke wird auf die innere Abteilung gelegt. Dort dauert der Erythrozytenbefund im Urin fort. Die Temperaturmessung gibt während des Krankenhausaufenthaltes normale Temperaturen, die Urinmessung normale Urinmengen. Allmählich lassen die Schmerzen rechts im Leibe nach und vergehen schliesslich ganz; indessen treten Schmerzen links auf, wenn auch von geringerer Intensität wie vorher die Schmerzen rechts.

In dieser Zeit — nach 10 Tagen — wurde die Kranke wieder von mir untersucht. Es fanden sich wieder Erythrozyten im Harn. Der lumbale Sukkussionsschmerz und der Psoasschmerz rechts waren ganz geschwunden, auch war der Mac Burney nicht mehr schmerzhaft, ebensowenig der Wurmfortsatz. Doch war jetzt ein Sukkussionsschmerz und ein Psoasschmerz links nachzuweisen; auch ist der dem Mac Burney entsprechende Punkt links jetzt schmerzhaft. Diese Schmerzhaftigkeit dauert



etwa 1 Woche lang an, um dann ganz zu schwinden. Es schwanden damit auch die Erythrozyten aus dem Harn. Der mit dem Katheter steril entnommene Harn erweist sich jetzt steril.

Mit der Wiederaufnahme der Arbeit stellten sich wieder Schmerzen beiderseits vorne im Leibe und zum Teil in den Seitenteilen ein.

Die jetzt von Dr. Lehmann auf der chirurgischen Klinik vorgenommene Pyelographie ergibt beiderseitige Erweiterung der Nierenbecken, rechts stärker. Somit wurde der endgültige Beweis erbracht, dass tatsächlich, wie bei der ersten von mir vorgenommenen Untersuchung angenommen wurde, eine Affektion der oberen Harnwege vorliegt. Die vorhandene Nephroptose dürfte als Ursache der Pyelektasie angenommen werden. Nach Verordnung einer Bandage schwinden die Schmerzen vollständig.

Epikrise: In diesem Fall hat nur der Nachweis von Erythrozyten im Harn und der lumbale Sukkussionsschmerz die unter dem Bilde einer Wurmfortsatzerkrankung verlaufende Nierenbeckenaffektion als solche erkennen lassen, und eine Appendizitisoperation verhütet. Die Druckschmerzheftigkeit der Appendix und seiner Umgebung war durch eine sympathische Reizung bedingt gewesen.

14. Elsa Ma., 22 Jahre. Klagt seit einer Woche über Schmerzen in der rechten Leibeshälfte vorn, mehr in der unteren Partie, etwa der Blinddarmgegend entsprechend.

Bei der Untersuchung ist der Mac Burneysche Punkt auf Druck deutlich schmerzhaft, die entsprechende Stelle links aber nicht druckschmerzhaft. Daselbst ist auch eine deutliche Muskelspannung vorhanden, doch letzterer beschränkt sich nicht auf die untere Partie, sondern dehnt sich in gleicher Weise auf die obere Partie der rechten Bauchseite aus, bis zum Rippenrand. Doch bei regelmässig tiefem Atmen erschlaffen die Bauchdecken im Exspirium so weit, dass man die hintere Bauchwand bzw. den Psoas erreichen kann. Letzterer erweist sich stark druckschmerzhaft von unten bis hoch nach oben, die obere Partie ist sogar stärker schmerzhaft als die untere, dem Mac Burney entsprechende Partie des Psoas. Der linke Psoas ist nicht druckschmerzhaft. Ein Exsudat bzw. Resistenz ist bei der Tiefenpalpation sicher nicht vorhanden, der Wurmfortsatz ist nicht tastbar, während die Pars coecalis ilei deutlich tastbar ist.

Auf Grund dieser Befunde erschien es es mir nun unwahrscheinlich, dass eine Appendizitis im Spiele sei. Rechts liess sich nun ein lumbaler Sukkussionsschmerz nachweisen, wobei der Schmerz ganz deutlich in die Blinddarmgegend ausstrahlt, während links kein Sukkussionsschmerz vorhanden ist, der rechte Sakrolumbalis ist auch druckschmerzhaft, während der linke nicht schmerzhaft ist.

Dieser Befund liess mich an Nephrolithiasis denken mit Ausstrahlung der Schmerzen in die Blinddarmgegend. Da nun aber der mit dem Katheter entnommene Urin weder Leukozyten noch rote Blutkörperchen enthielt, dachte ich an eingeklemmten Ureterstein (Israel). Während ich nun zur Vorbereitung einer Röntgenaufnahme fort war, wurde die Kranke von einem Kollegen in der Poliklinik untersucht und auf Grund der Druckschmerzhaftigkeit der Blinddarmgegend sofort der chirurgischen Abteilung überwiesen, wo sie gleich aufgenommen wurde.

Als ich nun am nächsten Morgen mich in die chirurgische Abteilung begab, um meine Beobachtungen mitzuteilen, da erfuhr ich, an der Kranken wäre schon am Nachmittag des vorigen Tages eine Appendixoperation gemacht worden, doch der Wurmfortsatz wäre gesund befunden worden. Auch bei der histologischen Untersuchung der entfernten Appendix fanden sich keine Anzeichen einer Appendizitis. Gleich nach der Operation waren die Schmerzen in der Blinddarmgegend geschwunden, doch etwa 2 Tage lang klagte die Patientin über heftige Schmerzen im Rücken (vgl. Fall 12). Die später vorgenommene einmalige Röntgenaufnahme zeigte kein Konkroment.



Somit ist es nicht sicher, ob eine Nephrolithiasis vorhanden war oder nicht. Der negative Röntgenbefund erlaubt es keineswegs, sie auszuschliessen.

Wie dem auch sei, sicher ist, dass trotz der Blinddarmsymptome eine Appendizitis nicht vorhanden war, und dass irgendeine Affektion des Nierenapparates, sei es Stein oder sei es Einklemmung der Niere, Blinddarmsymptome ausgelöst haben.

Dass eine Umkehr der Schmerzen nach der Operation eingetreten ist, ist sicher dem Einfluss der Narkose zu verdanken, ganz wie in dem Fall 12, wo ebenfalls nach der Narkose die Schmerzen aus der Blinddarmgegend in den Rücken „zurückwanderten“.

Beschwerdefrei wurde die Kranke entlassen, glücklich über die Heilung und Rettung aus grosser Gefahr (siehe S. 332). Doch gleich nach der Entlassung stellten sich leichte Rückenschmerzen ein. Nach 6 Wochen aber traten wieder heftige Schmerzen rechts im Leibe auf und Stiche auf der linken Seite. Die Schmerzen zogen sich jetzt auch in die Lumbalgegend und nach oben in die Zwischenschulterblattgegend hinauf.

Die Kranke stellte sich nun jetzt nicht etwa wieder den Chirurgen vor (vgl. das auf S. 333 Gesagte), sondern wandte sich an interne Hilfe und war nicht mehr dazu zu bewegen, sich den Chirurgen zu zeigen.

Ich fand trotz exstirpierter Appendix ausgesprochene Schmerzhaftigkeit des Mac Burneyschen Punktes, rechts sehr starken Psoasschmerz bis hoch hinauf und rechtsseitigen starken Sukkussionsschmerz mit Ausstrahlung in die Blinddarmgegend und nach oben intraskapulär. Links war nunmehr auch ein Psoasschmerz und ein schwacher Sukkussionsschmerz vorhanden.

Ganz deutlich liess sich jetzt rechts eine Nephroptose konstatieren, die Niere liess sich von oben umgreifen. Zog man die Niere nach unten, so wurden Schmerzen im Rücken und in der Blinddarmgegend angegeben.

Im Urin waren jetzt vereinzelte rote Blutkörperchen zu finden, keine Leukozyten, kein Eiweiss, aus dem steril entnommenen Harn wuchsen auf Agar und in Bouillon keine Bakterien.

Zystoskopisch und chromozystoskopisch wurde von Prof. Bennecke eine erhebliche Störung der Entleerung aus dem rechten Ureter konstatiert. Bei der Pyelographie erwies sich das rechte Nierenbecken deutlich erweitert.

Somit war es festgestellt, dass eine Nierenbeckenstauung infolge Nephroptose bestand, und dass diese einen Anfall hervorgerufen hatte, welcher eine Appendizitis vortäuschte.

Epikrise: Trotz fehlender Erythrozyten oder Leukozyten im Sediment konnten hier die appendizitisähnlichen Beschwerden (Défense musculaire, Mac Burney), welche die Chirurgen zu einer Operation verleiteten, von mir wegen des Vorhandenseins eines lumbalen Sukkussionsschmerzes in Uebereinstimmung mit dem negativen Befund bei der methodischen Palpation der Ileocökalgegend richtig auf ein Nierenbeckenleiden bezogen werden.

15. Ella He., 23 Jahre. Gibt an, dass sie seit 15 Monaten periodische Schmerzen in der linken Seite, und zwar unten am Thorax in der Axillarbreite hat. Während der Schmerzperioden ist mehrfach die Temperatur gemessen worden und ist dann erhöht gewesen (um 38 herum). Die letzte Schmerzperiode ist vor 4 Tagen beendet. Nie Beschwerden beim Wasserlassen. Die behandelnden Aerzte haben die Ursache des Leidens nicht aufgedeckt.

Status: Da die Kranke auf die Aufforderung, den Ort des Schmerzes anzugeben, auf die untere Thoraxpartie links in der Axillarbreite weist, denke ich zunächst an eine Pleuritis. Doch war nichts davon zu konstatieren. Es fand sich aber eine starke Druckschmerzhaftigkeit der unteren Thoraxpartie in der Axillarbreite.

Es fand sich nun ein starker Sukkussionsschmerz links, ebenso linker Latissimus-



schmerz und Lumbodorsalschmerz. Rechts fehlten diese Schmerzen. Es fehlte auch der ischiadische Schmerz. Psoasschmerz links nur in der oberen Partie, unten ist der Psoas nicht druckschmerzhaft.

Es konnte nun eine Affektion der oberen Harnwege links sicher angenommen werden.

Der mit dem Katheter steril entleerte Urin war alkalisch und mässig trübe. Beim Sedimentieren klärte er sich aber vollständig. Im Sediment fanden sich zahlreiche Eiterzellen, 4—6 rote Blutkörperchen im Gesichtsfelde und einige wenige Kokken. Beim Kulturverfahren konnten Staphylokken in Reinkultur nachgewiesen werden.

Die Chromozystoskopie (Prof. Bennecke) ergab rechts normale Verhältnisse, während links eine erhebliche Störung der Urinentleerung aus dem linken Ureter bemerkbar war. Es konnte zystoskopisch festgestellt werden, dass der Urin aus dem linken Ureter kleine Partikel enthielt, die als Eiterflöckchen angesehen wurden.

Die Röntgenaufnahme und Pyelographie (Dr. Burchardt und Prof. Bennecke) ergab im linken Nierenbecken ein fingergliedgrosses Konkrement, im rechten ein erbsengrosses Konkrement, das linke Nierenbecken war stark erweitert, das rechte etwas erweitert. Wohl infolge der Kollargolfüllung (vielleicht auch spontan) war schon in den nächsten Tagen der Urin klar, enthielt nur noch ganz wenig Leukozyten und keine Erythrozyten im Sediment.

Auch bei dem nach einer Woche in der chirurgischen Klinik wiederholten Ureterkatheterismus (Dr. Lehmann) war der Urin aus der linken Niere klar und enthielt nur ein ganz geringes Sediment, bestehend aus wenigen Zellen und Leukozyten. Jedoch ergab die bakteriologische Untersuchung des Sediments wieder eine Reinkultur von Staphylokokken, während das Sediment des ebenfalls klaren Urins aus der rechten Niere steril war.

Somit wurde erst durch den Sukkussionsschmerz usw. die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, dass eine Affektion der oberen Harnwege die Ursache der Schmerzen wäre, und dass die linksseitige Affektion die Beschwerden verursachte.

Alle weiteren spezialistischen Untersuchungen sind deshalb von mir veranlasst worden, weil eben der Sukkussionsschmerz usw. vorhanden war.

Der Umstand, dass auch rechts ein Konkrement vorhanden war wurde von einigen jungen chirurgischen Kollegen dahin gedeutet, dass der Sukkussionsschmerz ein unzuverlässiges diagnostisches Mittel wäre, denn er hätte rechts gefehlt, trotzdem ein Konkrement vorhanden war!!

Wenn ich sage, dass der Sukkussionsschmerz irgendeine Affektion der oberen Harnwege anzeigt, so folgt daraus doch nicht das Umgekehrte, dass jede Affektion einen Sukkussionsschmerz verursacht. Es ist doch eine genugsam bekannte Tatsache, dass Steine ebenso wie in der Leber, so auch in der Niere latent vorhanden sein können und dann gelegentlich auch dem objektiven Schmerznachweis entgehen können.

Die Kranke wurde in der chirurgischen Klinik zu Rostock mit ausgezeichnetem Erfolg operiert. Es wurde eine Pyelotomie gemacht und ein grosser zackiger Stein entfernt.

16. Minna Se. Vor $^1/_2$ Jahr begannen Schmerzen in der rechten Seite, d. h. in der Axillarbreite in der unteren Thoraxpartie und vorn auf der Brust.

Seit 3 Monaten schwanger. Seit 8 Tagen sind die Schmerzen stärker geworden, ziehen sich auf den Rücken und in die Blinddarmgegend, wo sie sehr heftig sind. Blasses, elendes Aussehen. Temperatur 38,4. Uterus vergrössert, entsprechend dem 3.—4. Schwangerschaftsmonat.

Status. Rechts lumbaler Sukkussionsschmerz, Psoasschmerz besonders in den oberen Partien, Lumbodorsalschmerz unter der 12. Rippe. Mac Burney schmerzhaft. Druckschmerzhaftigkeit der unteren Thoraxpartie rechts.



Im sauren, etwas trüben Harn kein Eiweiss. Der Harn bleibt auch nach dem Stehen trübe. Das gallertige Sediment enthält 10—15 Leukozyten und 2—3 ausgelaugte Erythrozyten im Gesichtsfeld. Auch sind Diplokokken im Sediment des steril entnommenen Harns in vereinzelten Exemplaren zu sehen, die sich bei der Kultur auf Agar und Bouillon als Staphylokokken erweisen.

Die nun angeordnete Temperaturmessung ergibt im Laufe einer Woche tägliche unregelmässige Temperatursteigerungen um 38 herum, bald morgens, bald abends, die tägliche Urinmenge schwankt zwischen 600—900.

Die eingeschlagene Therapie (Bettruhe, lokale Hitzeanwendung, Milchdiät, Lindenblütentee, Urotropin) führt zu einer baldigen Genesung. Die Temperatur sinkt, die Urinmenge steigt, die Schmerzen schwinden, der Harn wird klar, es schwinden im Sediment Leukozyten, Erythrozyten und Staphylokokken, letztere bleiben aber durch die Kultur noch nachweisbar.

17. Frau Pö., 39 Jahre. Bald nach einem Abort traten unter Schüttelfrost heftige Schmerzen im Rücken und in der „Magengegend" auf. Die Schmerzen waren so stark, dass ein hinzugezogener Arzt Morphium einspritzen musste. Keine Urinbeschwerden.

Status. Bei der Untersuchung, 8 Tage nach Beginn der Erkrankung, fand sich rechts starker lumbaler Sukkussionsschmerz, starker Sukkussionsschmerz in der Gallenblasengegend, Lumbodorsalschmerz und Psoasschmerz in seinem ganzen Verlauf und zwar in den oberen Partien stärker. Rechte Niere war ptotisch, beim manuellen Herunterziehen derselben wurde Schmerz in der Blinddarmgegend geäussert, beim manuellen Heraufschieben der Niere Schmerz in der rechten Lumbalgegend.

Die Temperatur war 39,2.

Das gleichzeitige Vorhandensein von lumbalem Sukkussionsschmerz und Sukkussionsschmerz in der Gallenblasengegend konnte von einem Gallenblasenleiden herrühren. Doch die Schmerzen bei dem Herunterziehen und Heraufschieben der Niere sprechen dafür, dass eine schmerzerzeugende Erkrankung in der Niere vorhanden ist.

Im Urin konnte Urobilin (siehe S. 313) nachgewiesen werden, Albumen war negativ. Der Urin war klar, im gelatinösen Sediment fanden sich vermehrte Leukozyten und Erythrozyten 5—6 im Gesichtsfeld. Aus dem steril entnommenen Urin konnten Kolibazillen in Reinkultur nachgewiesen werden.

Die aus einem Nachbarort stammende Kranke wollte sich nicht ins Krankenhaus aufnehmen lassen und bekam die Weisung, die Temperatur und den Urin zu messen. Die Temperatur schwankte im Laufe der nächsten 2 Wochen zwischen 37 und 39. Die Urinmenge war 700—900. Unter Urotropin, Hitzeapplikation, Bettruhe liessen dann allmählich die Schmerzen nach, ohne ganz zu schwinden. Während der Urotropinmedikation schwand die Urobilinurie, um beim Aussetzen wieder zu erscheinen[1]). Die Kranke wurde von mir einmal im Nachbarort aufgesucht, sonst wurden die Berichte durch die Schwester der Kranken überbracht.

Eine genaue Beobachtung war nicht möglich.

Es scheint sich um eine allgemeine Koliaffektion gehandelt zu haben mit Beteiligung des Nierenbeckens und auch der Leber. Eine bakteriologische Blutuntersuchung konnte nicht ausgeführt werden.

18. Frau Vö. Seit einigen Jahren oft Schmerzen im Kreuz und im Rücken links in Schulterblatthöhe, die besonders beim Arbeiten auftreten. Vor $1^1/_2$ Jahren war ihr wegen Wanderniere eine Bandage verschrieben worden, im übrigen aber wurde Hysterie angenommen. Eigentliche Beschwerden beim Wasserlassen hat Patientin nie gehabt, doch muss sie oft Wasser lassen. Eines Tages hat Patientin sehr lange das

1) Vgl. meine Mitteilungen in der Deutschen med. Wochenschr. 1913. Nr. 34.



Wasser anhalten müssen und da traten gleich darauf unter Ohnmachtsgefühl heftige Schmerzen in der linken Seite auf und Schmerzen beim Wasserlassen und schmerzhafter häufiger Harndrang. Die Kranke wurde nun von einem Kollegen in der Poliklinik untersucht, im Sediment fanden sich viel Eiterkörperchen, und wurde daher Blasenkatarrh diagnostiziert, im übrigen aber die Kranke wieder als Hysterika bezeichnet.

Die Kranke wollte schon die Poliklinik verlassen, da bekam ich sie zum ersten Mal zu Gesicht. Als ich hörte, sie hätte eitrigen Urin, versuchte ich bei der bekleideten Kranken einen Sukkussionsschmerz auszulösen, und es erwies sich, dass links starker Sukkussionsschmerz vorhanden war, rechts aber nicht. Da die Kranke wiederkommen sollte, so versparte ich mir die weitere Untersuchung auf später. Ich war aber auf Grund des einseitigen lumbalen Sukkussionsschmerzes sicher, dass es sich um eine Pyelitis handeln müsste.

Doch die Kranke erschien erst 2 Monate nachher, und gab an, dass sie sehr krank gewesen wäre. Am nächsten Tage nach dem Besuch der Poliklinik wären Schüttelfröste und hohes Fieber eingetreten. Als die Schmerzen immer zunahmen und in der linken Seite unerträglich geworden wären, wäre ein Arzt Dr. Schlüter gerufen worden, welcher bei ihr mit beiden Händen einen Druck von hinten und vorne in der Nierengegend ausgeübt hatte und das wäre sehr schmerzhaft gewesen. Der Arzt hätte ihr gesagt, sie hätte eine Entzündung in der linken Niere. An Schmerzen, Urinbeschwerden, Fieber und Schüttelfrösten hätte sie dann mehrere Wochen gelitten, im ganzen hätte sie 5 Wochen das Bett gehütet. Nach dieser Zeit wären die Beschwerden ganz geschwunden gewesen.

Bei der Untersuchung fand ich nun die Frau stark heruntergekommen. Ein lumbaler Sukkussionsschmerz war jetzt nicht vorhanden, aber links Psoasschmerz bis hoch hinauf und Druckschmerz des Lumbodorsalis.

Im Urin fanden sich jetzt nur wenig Leukozyten und keine roten Blutkörperchen, wohl aber wuchsen in Bouillon und auf Agar aus dem steril entnommenen Urin gramnegative Kokken, welche Gelatine nicht verflüssigten und die Bouillon nicht trübten.

Nach einer Woche erschien die Frau wieder und gab an, sie hätte versucht wieder zu arbeiten, doch es wären jetzt wieder Schmerzen links hinten in der Nierengegend aufgetreten, die bis oben in den Rücken ausstrahlen.

Jetzt ist wieder links lumbaler Sukkussionsschmerz vorhanden, starker Psoasschmerz und Lumbodorsalschmerz. Die bimanuelle Betastung der linken Nierengegend sehr schmerzhaft.

Im Urinsediment waren jetzt die Leukozyten wieder vermehrt und auch rote Blutkörperchen waren zu finden. Aus dem steril entnommenen Urin wuchsen wieder dieselben gramnegativen Kokken.

Der Frau wurde nun Hitzebehandlung, Bettruhe, Lindenblütentee und Urotropin verordnet, mit welcher Behandlung die Frau dauernd beschwerdefrei wurde. Eine zystoskopische Untersuchung konnte nicht ausgeführt werden. Doch auch so ist es evident, dass die Frau an einer chronisch rezidivierenden Pyelitis leidet.

Epikrise: Auf die Diagnose Pyelitis war ich geleitet worden, ohne dass ich die Frau genauer untersucht hatte, allein durch die an der bekleideten Kranken ausgeführten Sukkussion.

Auch hier zeigt sich die pathologische Bedeutung des Erythrozytenbefundes im Urin, sofern die mit dem Nachlassen der Beschwerden verschwundenen Erythrozyten wieder auftraten, sobald die Beschwerden sich wieder einstellten.

19. Frau Emma Ha., 40 Jahre. Seit einigen Jahren Schmerzen in der rechten Nierengegend hinten und nach der Mitte des Bauches zu ausstrahlend; in letzter Zeit Schmerzen beim Urinlassen. Früher hat die Kranke einige Male Harnverhaltung unter heftigen Schmerzen gehabt.



Im Liegen lässt sich die Niere nicht palpieren, doch im Stehen wird eine Nephroptose III. Grades nachgewiesen, beim Herunterziehen der Niere wird Schmerz geäussert, der ganz ähnlich ist dem von der Kranken sonst geäusserten Schmerz.

Rechts lumbaler Sukkussionsschmerz und starker Psoasschmerz bis nach oben hinauf. Im Urin keine Leukozyten und keine roten Blutkörperchen.

Beim Durchsehen einer Krankenhauskrankengeschichte aus früherer Zeit ergab sich, dass vor 2 Jahren eine kurze Zeit lang Albumen und rote Blutkörperchen im Harn gefunden worden waren.

Da aber dieser Befund in einigen Tagen geschwunden war, wurde nach weiterer Beobachtung Hysterie diagnostiziert, und auch weiter wurde die Kranke als Hysterika behandelt. Eine Nephroptose ist übersehen worden, wie aus den diesbezüglichen Krankengeschichten hervorgeht.

Da die Kranke sich nicht mehr gezeigt hat, konnten keine weiteren Untersuchungen vorgenommen werden. Doch eins ist sicher, dass eine rechtsseitige Affektion des Nierenbeckens vorliegt, wahrscheinlich Nierenbeckendilatation infolge Nephroptose.

20. Frau Frieda Gr., 39 Jahre. Seit einigen Jahren beim Arbeiten Schmerzen, in der Ruhe nicht. Seit 8 Tagen sehr starke Schmerzen, gleich nach dem Essen Erbrechen. Der Schmerz fängt unter dem rechten Rippenbogen an und zieht sich in die Schulter.

Habitus enteroptoticus. Schlaffe Bauchdecken, links Nephroptose III. Grades. Kurvatur, Pylorus und Colon transversum ptotisch, palpierbar; oberhalb des Magens ein querer etwas druckschmerzhafter weicher Strang, das Pankreas, zu tasten. Aorta nach links stark geschlängelt. Vordere Wirbelsäulenfläche und Wirbelfortsätze auf Druck schmerzhaft; Hyperästhesie der hier sich ausbreitenden Nervengeflechte. — Beim Herunterziehen der rechten Niere werden dieselben Schmerzen angegeben, wie sie spontan empfunden werden.

Rechts starker Psoasschmerz bis oben hinauf, auch ist der Mac Burneysche Punkt schmerzhaft. Linker Psoas nicht druckschmerzhaft. Rechts starker Sukkussionsschmerz. Im steril entnommenen Urin mässig viel rote Blutkörperchen, keine Leukozyten, keine Bakterien.

Magensaftuntersuchung ergibt normale Verhältnisse.

Nach einer 2wöchigen Liegekur ohne jede Medikation oder Diät vergehen alle Beschwerden (die Kranke sollte tüchtig und alles essen) und es schwinden die roten Blutkörperchen aus dem Harn.

Hier handelte es sich zweifellos um nephroptotische Beschwerden infolge Nierenbeckendilatation.

21. Hans Gi. Seit 14 Tagen Schmerzen im Rücken bis zum Genick nach oben ausstrahlend. Kein Husten.

Ueber beiden Lungenspitzen feines Rasseln, keine Dämpfung, keine Veränderung des Atemgeräusches.

Links lumbaler Sukkussionsschmerz und Psoasschmerz bis oben hinauf. Im Urin kein Eiweiss, keine Leukozyten, aber rote Blutkörperchen ca. 20 im Gesichtsfeld.

Nach Verordnung von heissen Applikationen auf die linke Lumbalgegend, Ruhe und blande Diät vergehen die Schmerzen ganz und nach 2 Wochen sind nur noch ganz vereinzelte rote Blutkörperchen nachzuweisen. Nach 3 Wochen sind überhaupt keine roten Blutkörperchen im Urin mehr nachzuweisen. Dass es sich in diesem Fall um eine Affektion der oberen Harnwege linkerseits gehandelt hat, ist fraglos. Welcher Art die Affektion war, hätte durch weitere Untersuchungen (Bakterienkultur, Zystoskopie, Pyelographie, Nephrographie) entschieden werden können, doch gab sich der Kranke dazu nicht her.



22. Frau Auguste Wi. Klagt seit der letzten Geburt (vor 8 Wochen) über starke Schmerzen in der Lendengegend, besonders links, und im Epigastrium. Der Schmerz zieht sich links bis auf das Gesäss und die hintere Fläche des Beines. Der Appetit ist gänzlich geschwunden. In der ersten Zeit waren Schmerzen beim Wasserlassen und starker Harndrang da, welche Erscheinungen nach einer Liegekur vergangen sind. Jetzt, nachdem die Kranke wieder aufgestanden ist, muss sie wieder alle Augenblicke Urin lassen.

Die Kranke sieht sehr blass aus. Schwaches systolisches Geräusch an der Herzspitze. 2. Pulmonalton nicht akzentuiert, Herzgrenzen normal.

Ueber beiden Lungenspitzen feines Rasseln.

Links starker Psoasschmerz bis hoch hinauf und starker lumbaler Sukkussionsschmerz, rechts nicht. Links Lumbodorsalschmerz, besonders unter der 12. Rippe, rechts nicht. Links Druckschmerzhaftigkeit an der Austrittsstelle des Ischiadikus, rechts nicht.

Urin erscheint klar, hellgelb, spezifisches Gewicht 1008, enthält kein Eiweiss. Sediment des spontan gelassenen als auch mit Katheter entnommenen Harnes sehr gering, kaum als Beschlag der Kuppe sichtbar. Jedoch finden sich darin ca. 20—40 Leukozyten und ca. 3—4 Erythrozyten im Gesichtsfeld. Die Leukozyten sind teil weise in Klumpen verbacken. Die Urobilinprobe mittels Kupfersulfat fällt positiv aus. Die gynäkologische Untersuchung ergibt eine Retroposition und eine Perimetritis.

Im steril entnommenen Urin werden bei wiederholter Entnahme Kolibakterien durch das Kulturverfahren nachgewiesen.

Die im Laufe einer Woche vorgenommene Temperaturmessung ergibt eine erheblich erhöhte Temperatur, abends 38°—39°, die Urinmenge schwankte von 1100 bis 1300 täglich. Eine Woche nach der ersten Untersuchung war der Katheterharn nicht mehr klar, sondern trübe, und klärte sich nicht beim Sedimentieren. Es war nun eine manifeste Bakteriurie vorhanden.

Epikrise. Obwohl der Fall nicht weiter beobachtet werden konnte, so war es nach allem doch klar, dass es sich um eine Pyelitis handelte, welche ischiadische Symptome machte. Da kein Eiweiss im Urin enthalten war und der Urin klar aussah, so hat nur der Sukkussionsschmerz und der Psoasschmerz die Gedanken auf eine Affektion des Nierenapparates gelenkt und eine genaue mikroskopische und bakteriologische Untersuchung des Harns veranlasst.

23. Frau Zi. Die Kranke klagt seit $1/_2$ Jahr über Schmerzen „im Magen" und Erbrechen nach dem Essen. Ein Kollege hatte eine Druckschmerzhaftigkeit im Epigastrium und eine Hypersekretion gefunden, und deshalb Ulkusverdacht ausgesprochen.

Ich fand ausgesprochenen lumbalen Sukkussionsschmerz rechts und rechtsseitigen Psoasschmerz.

Dieser Befund veranlasste mich, nun die vorher nur kurz von einem Famulus aufgenommene Anamnese zu vervollständigen. Dabei stellte sich heraus, dass die Schmerzen im Rücken und im rechten Hypochondrium sitzen, weiter, dass die Kranke sehr oft Harn lassen muss seit der Krankheit; sobald sich Harndrang einstellt, spürt sie Schmerzen auch rechts im Leibe.

Urin eiweissfrei, klar, aber im spärlichen Sediment sind 20—30 Leukozyten und 10—15 rote Blutkörperchen zu finden.

Da die Frau von auswärts gekommen ist und gleich fort muss, kann eine Röntgenaufnahme der Niere nicht gemacht werden.

Doch die eingeschlagene Therapie, Hitzeapplikation auf die Lumbalgegend und Ruhe hat einen guten Erfolg ohne jede Diät, die Schmerzen vergehen nach 12 Tagen ebenso wie das Erbrechen und der Harndrang.



Der nach 3 Wochen untersuchte Urin enthält keine Leukozyten mehr und nur noch ganz vereinzelte rote Blutkörperchen.

Epikrise: Ob es sich um Stein gehandelt hat oder Einklemmung der Niere, lässt sich mit Sicherheit nicht sagen. Jedenfalls hat es sich um eine Affektion der oberen Harnwege gehandelt, die unter dem Bilde eines Ulkus verlief, und nur durch den Sukkussionsschmerz und den daraufhin konstatierten Erythrozytenbefund im Urin als solche erkannt wurde.

24. Herbert Pi., 36 Jahre, wandernder Handwerker. Seit einer Woche Schmerzen in der Blinddarmgegend. Vor 4 Jahren hatte der Kranke dieselben Schmerzen. Am 4. Tage nach der Erkrankung wurde damals eine Blinddarmoperation bei ihm gemacht. Nach der Operation vergingen die Schmerzen nicht, sondern dauerten noch 3 Wochen an. Jetzt ist der Mac Burneysche Punkt exzessiv schmerzhaft. Die Blinddarmgegend und speziell der Psoas und auf dem Psoas die Pars coecalis ilei lassen sich gut abtasten, das Coecum und das Ascendens lassen sich etwas verschieben. Von Residuen einer Entzündung keine Spur. Der Psoas ist an der dem Mac Burney entsprechenden Stelle stark schmerzhaft, doch auch der ganze Oberteil des Psoas ist druckschmerzhaft und zwar noch schmerzhafter, als die untere Partie. Der linke Psoas ist nicht druckschmerzhaft. Rechterseits lumbaler Sukkussionsschmerz und Lumbadorsalschmerz. Beide fehlen links. Der Urin ist klar, enthält Spuren von Eiweiss, im spärlichen Sediment einige hyaline Zylinder und viele rote Blutkörperchen. Eine weitere Beobachtung des Kranken war nicht möglich, doch geht aus der Untersuchung hervor, dass eine Erkrankung der oberen Harnwege vorlag.

Epikrise. Bemerkenswert ist das Vorhandensein eines schmerzhaften Mac Burneyschen Punktes trotz der vor vielen Jahren unternommenen Appendizitisoperation. Es ist für mich klar, dass damals die Operation auf Grund des positiven MacBurney unternommen worden war, und dass auch damals die Schmerzhaftigkeit desselben eine von der Niere fortgeleitete war: eine sehr häufige Ursache von Pseudoappendizitis. Dieser Fall ist einer von den zahlreichen von mir beobachteten Fällen, wo jahrelang nach ausgeführter Appendizitis der Mac Burneysche Punkt schmerzhaft blieb unter Fortdauern der Beschwerden. Die Chirurgen sehen und erfahren nichts von den Fällen, weil die Fälle vom praktischen Arzt und Internen weiter beobachtet werden. Aber die meisten Kranken figurieren in den Krankengeschichten der Chirurgen als geheilt.

25. Paul Sch. Mitte Oktober 1912 begannen nach einer Mandelentzündung Schmerzen im Kreuz, die Tag und Nacht anhielten. Ende Oktober war in der Poliklinik schwache Albuminurie und Leukozyten im Urin gefunden, weiter war notiert, dass keine Zylinder vorhanden waren. 2 Tage darauf (am 1. 11.) wurde wieder Albuminurie und Leukozyten gefunden, Erythrozyten wurden nicht gefunden. Als ich nun das Sediment selbst untersuchte, fand ich in jedem Gesichtsfelde 6--8 ausgelaugte kleine Erythrozyten (Mikrozyten).

Es war rechts starker Sukkussionsschmerz und Psoasschmerz vorhanden.

Es wurden heisse Applikationen verordnet und Diät. Nach einer Woche waren die Schmerzen fast vergangen, worauf die Behandlung unterbrochen wurde. Doch später stellten sich die Schmerzen wieder ein.

4.12. Zahlreiche rote Blutkörperchen (20—30 im Gesichtsfelde). Die Guajakprobe war positiv. Albumen war nicht vorhanden, doch war das Sediment gallertig. Der steril entnommene Harn erwies sich beim Kulturverfahren als bakterienfrei.

19. 12. Nach wiederholter Behandlung sind die Schmerzen wieder fast ganz vergangen, es sind nur ganz wenige rote Blutkörperchen vorhanden (1—2 im Gesichtsfeld).

Albumen fehlt. Es ist noch ein schwacher Sukkussionsschmerz nachzuweisen.

1. 4. 1913. Der Kranke hatte die Zeit über nur von Zeit zu Zeit beim Arbeiten Schmerzen. Sukkussionsschmerz schwach. Wenige rote Blutkörperchen. Albumen +.

Der Kranke wird ins Krankenhaus aufgenommen.



Im Krankenhaus wurde $^1/_2$ pM. Albumen gefunden, doch das Sediment wurde nicht untersucht.

Als ich nach 2 Wochen die Abteilung vertretungsweise auf eine Woche übernahm, fanden sich im Sediment Erythrozyten in geringer Menge. Die nun vorgenommene Röntgenuntersuchung zeigte keine Konkrementbildung. Der Sukkussionsschmerz und der Psoasschmerz waren ganz vergangen, Albumen fehlte. So wurde der Kranke entlassen.

Epikrise: Es handelt sich hier wahrscheinlich um sogenannte schmerzhafte Nephritis. Doch es kommt hier auf die genaue Diagnose nicht an, sondern darauf, dass bei der durch die geringe Albuminurie bewiesenen Affektion der oberen Harnwege die Trias: Sukkussionsschmerz, Psoasschmerz und Erythrozyten vorhanden waren, dass von anderer Seite auf diese drei Erscheinungen nicht geachtet worden ist, und dass daher, wenn die Albuminurie gefehlt hätte, eine Erkrankung der Niere beim Nichtbeachten der Symptome ebenso übersehen worden wäre, wie in dem folgenden Fall:

26. Sm. Leidet seit einiger Zeit an Husten und Auswurf, der zuweilen etwas blutig ist, in letzter Zeit Schmerzen im Rachen beim Schlucken. 8 Tage vor der ersten Vorstellung traten Schmerzen im Rücken ein.

Bei der Untersuchung am 26. 8. 1912 fand ich rechts lumbalen Sukkussionsschmerz und rechts Psoasschmerz. Auf die danach gestellte Frage teilte der Kranke mit, dass er vor 8 Jahren eine Nierenblutung gehabt habe.

Albumen fand sich nun nicht, wohl aber vereinzelte rote Blutkörperchen und ganze Verbände von grossen Fettkörnchenzellen. Es lag somit eine Affektion des Nierenapparates vor. Im Bereich des Oberlappens fand sich Dämpfung und Rasseln.

Der Kranke wurde nun spezialistisch wegen seiner Schluckbeschwerden untersucht und eine akute Schwellung der Epiglottis, der Taschenbänder und Aryknorpel gefunden.

Am 27. 8. fand sich etwas Eiweiss im Urin, wodurch die am vorigen Tage gemachte Annahme Bestätigung fand.

Der Kranke wird nun ins Krankenhaus übergeführt. Dort wurde bis zu der am 10. 10. erfolgten Entlassung Schmerzprüfung der Nierengegend nicht vorgenommen, auch wurde keine Sedimentuntersuchung gemacht, wohl deswegen, weil die ganze Zeit der Harn eiweissfrei war. Erst in den letzten Tagen vor der Entlassung trat wieder Eiweiss auf.

Am 15. 11. trat der Kranke wieder ins Krankenhaus ein und blieb dort bis zu seinem am 25. 11. erfolgten Tode. Eiweiss war auch jetzt nicht im Urin vorhanden.

Die Sektion ergab Lungentuberkulose, Larynxtuberkulose und parenchymatöse Nephritis.

Epikrise: Dieser Fall ist deshalb lehrreich, weil er zeigt, dass auch bei parenchymatöser Nephritis Eiweiss fehlen kann, und dass auch beim Fehlen von Eiweiss das Sediment untersucht werden sollte. Er zeigt ferner, dass auch bei parenchymatöser Nephritis, wohl infolge Kapselspannung, spontane Schmerzen und Sukkussionsschmerz vorhanden sein können.

Der Sukkussionsschmerz und die Erythrozyten im Harn erlaubten mir, eine Erkrankung der oberen Harnwege anzunehmen, ohne aber sagen zu können, welcher Art die Erkrankung war. Dass der Sukkussionsschmerz nur einseitig vorhanden war, zeigt, dass bei doppelseitiger Nephritis nur auf der einen Seite Veränderungen vorhanden zu sein brauchen, die Schmerz erzeugen, auf der anderen Seite aber fehlen können[1]).

1) Wie Casper zeigt, kommt es vor, dass bei doppelseitiger Nephritis nur in der einen Niere Blutaustritte entstehen, und Pousson beschreibt Fälle von doppelseitiger Nephritis, wo nur in der einen Niere durch Kapselspannung Schmerzen entstehen.



27. Hermann Wu. Klagt über Atemnot, Schwäche, Appetitlosigkeit.

Herz und Lunge ohne Befund. Blutdruck 130. Im Harn geringe Menge Eiweiss, im spärlichen Sediment massenhaft rote Blutkörperchen und einige gekörnte Zylinder. Tagesmenge des Harns herabgesetzt.

Links lumbaler Sukkussionsschmerz und Psoasschmerz bis hoch hinauf.

Dieser Fall einer zweifellosen Affektion des Nierenapparates bedarf keines weiteren Kommentars, trotzdem er nicht weiter beobachtet werden konnte. Es handelt sich wohl um eine Nephritis mit einseitiger Schmerzäusserung, infolge einer auf der einen Seite durch parenchymatöse Schwellung stärkeren Kapseldehnung.

28. Frau Wi. Seit der Geburt des ersten Kindes vor 11 Jahren oft Schmerzen unten im Leibe. Seit 6 Wochen sind die Schmerzen so stark, dass sie nicht gehen und nicht arbeiten kann, sie muss jetzt alle $^1/_2$—1 Stunde Urin lassen am Tage, drei- bis viermal in der Nacht. Beim Urinlassen treten Schmerzen in der rechten Lumbalgegend auf, die nach vorn unten ausstrahlen. Rechts ist lumbaler Sukkussionsschmerz und Psoasschmerz bis oben hinauf nachzuweisen. Der Mac Burneysche Punkt ist schmerzhaft. Links fehlen diese Schmerzphänomene.

Der klare Urin ist ohne Eiweiss und ohne pathologische Formelemente, ohne Bakterien. Dieser letztere Umstand schloss eine Affektion des Nierenapparates nicht aus und schien mir dafür zu sprechen, dass eine Stauung im Nierenbecken die Ursache der Schmerzen sein könne. Da eine Nephroptose nicht nachweisbar war, lag es nahe, an ein gynäkologisches Leiden zu denken.

Die Kranke wird der Frauenklinik überwiesen, wo eine Retroflexio uteri konstatiert wird. Es wird der Uterus reponiert und ein Ring eingelegt. Der Erfolg dieses Eingriffes war ein frappanter. Schmerzen und Urinbeschwerden verschwanden wie mit einem Schlage und blieben dauernd fort.

Der retroflektierte Uterus hatte den Ureter komprimiert oder abgeknickt und eine Nierenbeckenstauung veranlasst.

Die Kranke war bisher als Hysterika traktiert worden.

29. Stud. Tr., 26 Jahre. Vor 10 Jahren wurde beim Patienten Spitzenaffektion konstatiert, die unter geeigneter Behandlung zurückging.

Seit einigen Monaten treten zuweilen beim Urinieren heftige Schmerzen ein, die bald wieder vergehen. In letzter Zeit leichte Schmerzen hinten links unterhalb der Skapula.

Status: Lungen ohne Befund. Temperatur 37,6°. Links lumbaler Sukkussionsschmerz und Psoasschmerz. Urin klar, ohne Albumen. Urobilin +. Sediment gelatinös, enthält 20—30 Leukozyten im Gesichtsfelde und Erythrozyten in mässiger Zahl. Die Aussaat des Sediments auf Agar und Bouillon zeigt kein Bakterienwachstum.

Zystoskopisch wird Blase gesund befunden. Nephrographie: Kein Konkrement. Der Uretheren- und Nierenbeckenkatheterismus ergibt eine Harnretention im linken Nierenbecken, also Nierenbeckenerweiterung.

Der aus dem Nierenbecken entnommene Harn erweist sich bei dem Tierexperiment als steril, keine Tuberkelbazillen, Temperaturmessungen innerhalb einer Woche ergeben normale Temperaturen, nur an einem Abend ist Temperatur 37,6°.

Es handelte sich also hier um eine nicht infizierte Nierenbeckendilatation aus unbekannter Ursache.

Nach Urotropin, Hitzeapplikation und Bettruhe wird der Harn normal, es verschwinden Leukozyten, Erythrozyten, gelatinöses Sediment und Urobilinurie.

30. Stud. St., 23 Jahre. Seit 2 Tagen Schmerzen in der linken Seite.

Status: Links lumbaler Sukkussionsschmerz, Psoasschmerz, jedoch ist die Lumbalgegend nicht druckschmerzhaft.

Im klaren, eiweissfreien Urin 4—5 Erythrozyten im Gesichtsfeld und wenige Leukozyten.



Ich stelle die Diagnose einer linksseitigen Nierenbeckenaffektion.

Der Kranke wurde von mir nicht mehr gesehen, doch habe ich von Dr. Burchardt-Rostock später erfahren, dass der Kranke bald nachher eine heftige Hämaturie gehabt hat, die unter geeigneter Behandlung gdschwunden ist. Die von Dr. Burchardt vorgenommene Nephrographie hat grosse Konkremente links ergeben, die er als verkalkte Drüsen ansprach.

Jedenfalls zeigt der Fall, dass der lumbale Sukkussionsschmerz auch ohne Druckschmerzhaftigkeit der Gegend auslösbar ist und hauptsächlich, dass die wenigen Erythrozyten im Sediment die Vorboten einer Hämaturie waren.

In den drei folgenden Fällen handelte es sich nicht um Erkrankung der oberen Harnwege. Ich bringe die Fälle aber wegen ihres differentialdiagnostischen Interesses.

31. Ga. 10 Wochen vor der ersten Vorstellung traten gegen Abend heftige Schmerzen im Epigastrium ein, gleich nach dem Abendessen Erbrechen, ohne dass die Schmerzen danach geringer wurden. Die Schmerzen dauerten die ganze Nacht an, und gleich nach dem Kaffee trat wieder Erbrechen ein. Seit der Zeit beständige Schmerzen Tag und Nacht, oft Erbrechen gleich nach dem Essen. Stuhl regelmässig, Urinieren ohne Beschwerden. Die Schmerzen sitzen meist im Epigastrium, doch zuweilen spürt der Kranke Schmerzen auch im Rücken.

Die Untersuchung des Kranken ergibt einen schwachen Sukkussionsschmerz in der rechten Lumbalgegend, einen starken Sukkussionsschmerz in der Gallenblasengegend, keinen Psoasschmerz weder rechts noch links, keinen lumbalen Sukkussionsschmerz links.

Urin vollständig ohne Befund.

Die Magenfunktionsprüfung ergibt normale sekretorische und motorische Verhältnisse. Im Stuhl keine okkulte Blutung.

Es fragt sich nun, bezieht sich der rechte lumbale Sukkussionsschmerz auf ein Gallenblasenleiden, was wegen des fehlenden Psoasschmerzes und wegen des Sukkussionsschmerzes in der Gallenblasengegend wahrscheinlicher ist oder doch auf die Niere.

Die Röntgenaufnahme der Niere deckt kein Konkrement auf. Ist dieser negative Befund auch nicht beweisend, so ist doch anzunehmen, dass eine Gallenblasenaffektion vorliegt, zumal der Urin vollständig ohne Befund ist.

Während des mehrwöchigen Krankenhausaufenthaltes — wo aber der Abteilungsarzt den Schmerz in der Gallenblasengegend unbeachtet lässt — bleiben die Schmerzen nach wie vor bestehen, doch konnte ich nach einiger Zeit beim Besuchen des Kranken auf der Abteilung konstatieren, dass der lumbale Sukkussionsschmerz ganz vergangen war, der Gallenblasenschmerz jedoch noch vorhanden war.

Leider wurde der Kranke entlassen, ohne dass ich ihn wieder zu sehen bekam.

Der Fall zeigt, dass ich keineswegs beim Nachweis eines lumbalen Sukkussionsschmerzes blindlings eine Affektion des Nierenapparates annehme, und dass auch diejenigen, die das Phänomen nachprüfen wollen, dasselbe mit der nötigen Kritik tun sollen.

32. Fräulein Mu. wird von einem Arzt wegen Appendizitis in die Poliklinik geschickt.

Der Mac Burneysche Punkt ist schmerzhaft, der Psoas ist in dieser Gegend ebenfalls druckschmerzhaft. Das Cökum ist stark gefüllt und imponiert als Resistenz, ist aber glatt und lässt Gurrgeräusche hören. Auf dem Psoas ist die Pars coecalis ilei palpierbar und auch unterhalb derselben der Wurmfortsatz, welcher aber auf Druck nicht schmerzhafter ist als der Psoas nebenbei. Cökum und Pars coecalis ilei lassen sich leicht nach oben verschieben, ohne dass Schmerzen dabei geäussert werden.



Dieser letztere Umstand, die normalen Eigenschaften des Cökums und das Fehlen irgendeiner anderen Resistenz schienen mir gegen Appendizitis zu sprechen. Der naheliegende Gedanke, dass es eine durch eine Nierenbeckenaffektion verursachte Pseudoappendizitis wäre, wurde dadurch wieder verdrängt, dass die obere Partie des Psoas nicht schmerzhaft war, und dass kein lumbaler Sukkussionsschmerz vorhanden war.

Da aber die Kranke zwecks Operation einer Appendizitis geschickt worden war, wurde sie auf die chirurgische Klinik gelegt.

Die dort vorgenommene gynäkologische Untersuchung zeigte, dass eine Salpingitis vorhanden war.

Die in der Frauenklinik vorgenommene Operation, bei welcher die Tube entfernt wurde, bestätigte, dass der Wurmfortsatz vollständig gesund war.

Dieser Fall zeigt, dass bei Abwesenheit von Sukkussionsschmerz, roten Blutkörperchen im Urin und Schmerzlosigkeit des Psoas in den oberen Partien, ein in den unteren Partien vorhandener Psoasschmerz nicht auf eine Affektion des Nierenapparates bezogen werden darf, sondern bei Fehlen einer Appendizitis auf ein gynäkologisches Leiden.

Dieser Fall beweist ferner meine so oft genannte Ansicht, dass die Palpierbarkeit des Wurmfortsatzes nicht von einer Erkrankung desselben abzuhängen braucht.

33. Frau Pa., 46 Jahre. Vor 9 Jahren hatte die Kranke mehrere Wochen lang Schmerzen im Rücken, ohne jetzt aber genauer den Ort und die Art der Schmerzen angeben zu können.

1910 im Herbst und Winter traten wieder Schmerzen rechts unterhalb des Schulterblattes auf und in der Ileocökalgegend. Es wurde der Schmerz in einer Universitätspoliklinik als hysterisch angesehen wegen des „Habitus hystericus“ und wegen der Ovarialdruckschmerzen.

1912 im Herbst wiederholten sich die Schmerzen im Rücken, es wurde wieder Hysterie diagnostiziert.

Seit April 1913 bestanden Schmerzen rechts unterhalb der Skapula, von dort ziehen sich die Schmerzen nach vorn auf die rechte Seite des Leibes. Die Kranke wurde seit der Zeit in einer Unrversitätspoliklinik elektrisiert, doch ohne Erfolg.

Ende Mai fand ich eine starke Druckempfindlichkeit nicht nur der Stelle rechts unterhalb der Skapula, sondern auch der ganzen unteren rechten Thoraxpartie hinten, seitlich und vorne, gleichzeitig war die Haut auf Berührung schmerzhaft. In gleicher Weise war eine Druckschmerzhaftigkeit der Bauchdecken der rechten Abdominalhälfte sowohl im Hypogastrium als auch im Hypochondrium vorhanden. Der Mac Burneysche Punkt war schmerzhaft, auch die Gallenblasengegend war sowohl auf Druck als auch auf Sukkussion schmerzhaft, auch wenn man die Bauchdecken sich anspannen liess. Auch im linken Epigastrium und in der Mitte des Epigastriums war Druckschmerzhaftigkeit vorhanden. Die Muskeln der rechten Bauchhälfte waren gespannt. Der grossen Hautschmerzhaftigkeit und der Spannung der Muskeln wegen liess sich eine unzweideutige Prüfung des Psoasschmerzes rechts nicht vornehmen. Der linke Psoas war nicht druckschmerzhaft. Rechts war lumbaler Sukkussionsschmerz vorhanden. Der Urin war ohne Befund. Ich verordnete Tinct. Opii sechsmal täglich 10 Tropfen.

Nach 2 Tagen waren keine subjektiven Schmerzen mehr vorhanden, auch auf Druck war nirgends mehr Schmerz auszulösen, die Bauchdecken waren rechts nicht mehr gespannt, und nur allein die Gallenblasengegend war druckschmerzhaft, auch war daselbst starker Sukkussionsschmerz vorhanden. Es war jetzt eine Nephroptose dritten Grades zu konstatieren, die Niere selbst war nicht druckschmerzhaft, aber wenn man die Niere stark herunterzog, wurde ein Schmerz im Epigastrium angegeben. Der lumbale Sukkussionsschmerz liess sich rechts nicht mehr nachweisen. Opium



wurde jetzt auf 2 Tage ausgesetzt, worauf die Patientin angab, dass sie in diesen 2 Tagen keine Schmerzen gespürt hätte. Auch jetzt war nur die Gallenblasengegend druckschmerzhaft und schmerzhaft auf Sukkussion. Auch jetzt war die Niere selbst nicht schmerzhaft, beim Herabziehen der Niere wurde ein Schmerz im Epigastrium angegeben.

Es wurden jetzt heisse Applikationen auf die Lebergegend verordnet, mit dem Erfolg, dass innerhalb einer Woche die Schmerzen ganz vergingen und auch nach 6 Wochen nicht wieder gekommen waren.

Epikrise: Der Fall zeigt, dass dort, wo sehr ausgebreitete Schmerzen vorhanden sind, durch Narkotika die Schmerzzone so eingeengt wird, dass nunmehr nur noch ein begrenzter, dem schmerzerzeugenden Organ entsprechender — in diesem Fall die Gallenblasengegend — Schmerzpunkt zurückbleibt.

Schlusssätze.

1. Nierenbeckenleiden sind bedeutend häufiger als man glaubt, und besonders beim weiblichen Geschlecht stellen sie eine eminent häufige Krankheit dar.

2. Ueberaus häufig verlaufen Nierenbeckenleiden unter vollständig atypischen subjektiven Symptomen, welche Appendizitis, Rheumatismus, Ischias, Bauchdeckenneuralgie, Ulkus, Darmkatarrh, Hysterie, Neurasthenie, Blasenkatarrh usw. vortäuschen. Diese maskierten Formen werden in der Regel nicht erkannt.

3. Zu diesen Nierenbeckenleiden zählen in erster Linie die von einer Nephroptose oder der weiblichen Genitalsphäre abhängige Harnstauung mit Dilatation des Nierenbeckens und dann die Pyelitis. Seltener ist die Nephrolithiasis, obwohl letztere in ihrer Häufigkeit grosse regionäre Verschiedenheit zeigt. In Mecklenburg scheint die Nephrolithiasis viel seltener zu sein als an anderen Orten.

4. Die Pyelitis ist nur in einem Teil der Fälle eine eitrige, sehr oft ist der Harn klar und nur eine ganz unbedeutende, oft unbeachtet bleibende Menge von pathologischen Formelementen, wie Leukozyten oder Erythrozyten oder pathologisch veränderte Epithelien zeigen eine Erkrankung der Harnwege an. Albumen fehlt in solchen Fällen vollständig.

5. Bei Nephrolithiasis sind rote Blutkörperchen meist der einzige, aber regelmässige pathologische Befund im Sediment; aber auch bei anderen Nierenbeckenleiden, und auch bei albumenfreier Nephritis finden wir gelegentlich weiter nichts als einige rote Blutkörperchen im Sediment. Dem Befund auch weniger roter Blutkörperchen ist immer eine pathologische Bedeutung beizumessen (Minimalblutung, okkulte Hämaturie).

6. Einem Kliniker oder Arzt, der das Sediment nur dann zu untersuchen pflegt, wenn Albumen im Harn vorhanden ist, oder der Harn stark trübe ist, entgehen diese pathologischen Harnelemente. Prinzipiell muss die Sedimentuntersuchung auch dann gemacht werden, wo Albumen fehlt und der Urin klar ist.

7. Ein gallertiges Sediment ist das Zeichen einer Nierenbeckenaffektion.



8. Das objektive Zeichen einer infektiösen Erkrankung der oberen Harnwege ist eine Bakteriurie, und zwar nicht nur eine manifeste, durch trüben Harn charakterisierte, sondern auch eine latente, wo der Harn klar erscheint, wo aber aus dem Sediment durch das Kulturverfahren eine Infektion der Harnwege nachgewiesen werden kann.

9. Genannte Leiden können ausserdem oft durch Nephrographie (bei Stein), durch Pyelographie und Ureterenkatheterismus (bei Dilatation des Nierenbeckens und Pyelitis) nachgewiesen werden.

10. Bei weitem, nicht bei allen sich an den Arzt oder Kliniker wendenden Kranken kann eine bakteriologisbhe Untersuchung des Harns, eine Zystoskopie, Pyelographie oder Nephrographie ausgeführt werden und eine Sedimentuntersuchung des Harns wird in Kliniken nicht bei allen Kranken durchgeführt. Andererseits sind die subjektiven Beschwerden aber oft so wenig auf ein Nierenbeckenleiden hinweisend, dass an alles andere eher gedacht wird, als eine Erkrankung der oberen Harnwege, und dass daher die genannten Untersuchungsmethoden unterlassen werden, trotzdem sie am Platze wären.

11. Der lumbale Sukkussionsschmerz und der Psoasschmerz, besonders wenn sie einseitig auftreten, weisen nun auf irgendeine Erkrankung der oberen Harnwege hin, deren Art gelegentlich schon durch durch die genaue Sedimentuntersuchung des Harns aufgedeckt wird, in anderen Fällen aber erst durch die obengenannten komplizierten Untersuchungsmethoden. Der lumbale Sukkussionsschmerz und der Psoasschmerz geben uns also die Richtung für die weiteren Untersuchungen an.

Jedenfalls ist auch dort, wo, wie es oft in der ambulatorischen Praxis der Fall ist, eingehendere klinische Untersuchungen nicht möglich sind, der Sukkussionsschmerz und Psoasschmerz von grosser Wichtigkeit, sofern er es verhütet, dass bei zweifellosen Nierenbeckenerkrankungen andere falsche Diagnosen gestellt werden und Behandlungen, die gegen Ulkus, Ischias, Rheumatismus, Hysterie usw. gerichtet sind, begangen werden oder gar eine Appendizitisoperation ausgeführt wird. Diese Schmerzzeichen lassen uns dann gleich den auf den Harnapparat gerichteten therapeutischen Weg gehen, und wenn wir auch im gegebenen Fall im unklaren bleiben, ob es sich beispielsweise um Stein oder Nierenbeckendilatation handelt, so ist diese Unklarheit doch nicht so schwerwiegend wie obengenannte Fehldiagnosen. Wir können durch therapeutische Experimente bald das Richtige treffen.

Auch bei gewissen Nephritiden kann Sukkussionsschmerz ausgelöst werden.

12. Die Medizin ist kein aristokratisches Gebiet menschlischer Kunst, sondern ein durch und durch demokratisches, wenigstens sollte sie es sein. Die Entwicklung der heutigen Medizin geschieht aber in einer Richtung, durch welche sie aristokratisiert wird. Denn immer weniger



wird das, was heute in den Kliniken gelehrt und geübt wird, der Allgemeinheit der Aerzte und Kranken zugänglich.

Die von mir empfohlenen einfachen und jedem zugänglichen Handgriffe und Untersuchungen sind ein Beitrag zur Demokratisierung der Medizin.

Nicht im Röntgenapparat liegt das Heil der Allmenschheit, — denn, wie His sagt, ist der Röntgenapparat in der Westentasche noch nicht erfunden — sondern in der Hand des Arztes.

Nachtrag: Ein Beitrag zur Latenz selbst hochgradiger Nierenbeckenaffektionen ist ein von mir beobachteter Fall. Der 26 jährige Matrose hatte eine mannskopfgrosse Geschwulst unter dem linken Rippenbogen, die bis zur Mittellinie reichte und im Epigastrium bis 4 Querfinger unter den Processus xiphoideus heranreichte. Der Kranke hatte nie an Urinbeschwerden gelitten, nie irgendwelche Schmerzen in der Nierengegend gespürt. Nur in letzter Zeit klagte der Kranke über Druck im Epigastrium nach dem Essen und beim Arbeiten. Die in der Rostocker chirurgischen Klinik ausgeführte Operation deckte eine kolossale Hydronephrose auf. In Uebereinstimmung mit dieser Beobachtung berichtet auch Israel über Fälle von Hydronephrose, die vollständig latent verliefen.

Literatur.

1) Ahlbeck, Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 60. — 2) Albu, Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 22. — 3) Arndt, Virchows Archiv, Bd. 78. — 4) Arnold, Ebenda. 1871. Bd. 58. — 5) Asch, Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1907. Bd. 60. — 6) Baumgarten, Mikroorganismen. — 7) Biedl u. Kraus, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1896. Bd. 37. — 8) Blum, Wiener klin. Wochenschr. 1907. Nr. 40. — 9) Brian, Arch. f. klin. Med. Bd. 106. — 10) Casper, Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 35. Berliner klin. Wochenschr. 1906. Nr. 39. Wiener med. Wochenschr. 1911. Nr. 37. — 11) Chauffart, Pathol. générale et sémiol. du foie. Paris 1901. — 12) Clairmont u. Haberer, Mitteil. a. d. Grenzgeb. 1910. Bd. 22. — 13) Conradi, Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 26. — 14) Cohn u. Reiter, Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 10 u. 11. — 15) Cornelius, Die Nervenpunktlehre. Leipzig, G. Thieme. — 16) Curschmann, zit. nach Kuttner. — 17) Dawidow, Ueber einen Schleimkörper im Harn. Le physiologiste russe. Bd. 5. Herausgeg. von Morochowetz. — 18) Denck, Beitr. z. klin. Chir. Bd. 84. — 19) de Quervain, Revue med. de la Suisse romande. 1913. Bd. 23. — 20) Ehrhardt u. Garree, Chirurgie der Niere. Berlin, S. Karger. — 21) Escherich u. Pfaundler, Das Bact. coli commune. Kolle-Wassermanns Handbuch. — 22) Ewald, Die Appendicitis larvata. Arch. f. klin. Chir. Bd. 60. — 23) Fairschild, Journ. of americ. associat. 1910. 25. Juli. — 24) Franke, Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 43. — 25) Friedreich, Virchows Archiv. Bd. 41. — 26) Gad, du Bois-Reymonds Archiv. 1878. — 27) Garnier u. Simon, Presse médicale. 1909. T. 15. — 28) Greiffenhagen, Arch. f. klin. Chir. 1894. Bd. 48. — 29) Gumprecht, Arch. f. klin. Med. Bd. 94. — 30) Guyon, Vorlesungen über die Erkrankungen des Harnapparates (französisch). — 31) Hartmann, Ergebn. d. Geb. u. Gyn. 2. Jahrg. 1. Abt. — 32) Th. Hausmann, Die Palpation des Appendix und die Appendicitis larvata. Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 7. — 33) Derselbe, Das Coecum mobile.



Ebenda. 1904. Nr. 44. — 34) Derselbe, Die methodische Intestinalpalpation. Berlin 1910, S. Karger. — 35) Derselbe, Die Psoaspalpation und der Psoasschmerz. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 45. — 36) Derselbe, Der Urobilinnachweis mittels Kupfersulfat. Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 8. — 37) Derselbe, Ueber Urobilin und seinen Nachweis. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie. Bd. 13. — 38) Head, Die Sensibilitätsstörungen der Haut bei Viszeralerkrankungen. Berlin 1898. — 39) Heubner, zit. n. Meyer-Betz. — 40) Hess, Mitteil. a. d. Grenzgeb. Bd. 26. — 41) Hofbauer, Ein Fall von unilateraler Nierenblutung. Grenzgeb. Bd. 5. — 42) Hohlweg, Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 26 u. 27. — 43) Jacob, Arch. f. klin. Med. Bd. 97. — 44) Jolly, Ureterenkompression. Volkmanns Sammlung. 547/48. — 45) Israel, Die chirurgische Erkrankung der Niere. Mitteil. a. d. Grenzgeb. — 46) Derselbe, Arch. f. klin. Chir. 1900. Bd. 64. — 47) Derselbe, Chirurgische Klinik der Nierenerkrankungen. — 48) Karo, Klinik der Nierensteinkrankheiten. Albus Samml. Halle, F. Marhold. — 49) Kast, Berliner klin. Wochenschrift. 1906. Nr. 31 u. 32. — 50) Kehrer, Zeitschr. f. gynäkol. Urol. 1911. Bd. 2. — 51) Kermauer, Ebenda. Bd. 2. — 52) Derselbe, Latente Pyelonephritis. Wiener med. Wochenschr. 1911. Nr. 5. — 53) Klemperer, Deutsche med. Wochenschr. 1897. — 54) Klienenberger, Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 22. — 55) Koch, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 60—62. — 56) Kölliker, Zeitschr. f. wiss. Zool. VII. — 57) Kornfeld, Die Bakteriurie. Wien u. Leipzig, F. Deuticke. — 58) Körte, Beitr. zur Chirurgie der Gallenwege. 1903. — 59) Küster, Chirurgie der Niere. Stuttgart, F. Enke. — 60) Kuttner, Abdominale Schmerzanfälle. Albus Samml. Halle, F. Marhold. — 61) Langenbeck, Handbuch der Anatomie. — 62) Langstein, Die Pyelozystitis im Kindesalter. Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. 1913. Juni. — 63) Lavdowski, Virchows Archiv. 1884. Bd. 97. — 64) Lavels, Münch. med. Wochenschr. 1888. — 65) Lehmann, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 7. — 66) Lenhartz, Münch. med. Wochenschr. 1907. Nr. 16. — 67) Derselbe, Die septischen Erkrankungen. Nothnagels Handbuch. Bd. 3. Abt. 4. — 68) Lentzmann, Die Perityphlitis. 1911. — 69) Legueu, Annales des maladies d'origines gen. urin. 1891. — 70) Lindemann, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1913. Bd. 120. — 71) Liefschütz, Zur Kenntnis der Pyelitis. Inaug.-Diss. Berlin 1908. — 72) Mackenzie, Die Krankheitssymptome. 1910. — 73) Mankiewitsch, Med. Klinik. 1908. Nr. 37. — 74) Maragliano u. Cartellini, diese Zeitschr. 1892. Bd. 21. — 75) Markus, Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 17. — 76) Marwedel, Beitr. z. klin. Chir. Bd. 24. — 77) Mentzer, Beitrag zur Aetiologie der chronischen Nephritis. Charité-Annalen. Bd. 27. — 78) Mirabeau, Zeitschr. f. gynäkol. Urol. Bd. 1. — Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 23. — 79) F. Müller, Diskussion zum Vortrag von Lenhartz auf der Naturforscherversammlung 1906. — 80) Meltzer, New York med. Journ. 1902. — 81) Meyer-Betz, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 105. — 82) Meyer u. Petersen, Urolog. Jahresbericht von Kollmann-Jakoby. 1911. — 83) Neisser, zit. n. Hess. — 84) Nötzel, Beitr. z. klin. Chir. Bd. 74. — 85) Opitz, Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1905. Bd. 55. — 86) Oppenheimer, Zeitschr. f. chir. Urologie. Bd. 1. — 87) Padua, Rivista crit. di clin. med. 1904. — 88) Pal, Wiener med. Wochenschr. 1911. Nr. 37. — 89) Pässler, Kongress f. innere Med. 1909 u. 1911. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 47. — 90) Posner, Diagnostik der Harnkrankh. 1894. — 91) Porges, Klin. ther. Wochenschrift. 1913. Nr. 12. — 92) Pasteau, zit. n. Mankiewitsch. — 93) Posner, Berliner klin. Wochenschr. 1895. — 94) Pousson, Semaine médicale chir. 1898. — 95) Preyer, Virchows Archiv. Bd. 20 u. 30. — 96) Quincke, Pflügers Archiv. Bd. 19. — 97) Rach u. Renon, zit. n. Langstein. — 98) Räder, Med. Klinik. 1913. — 99) Richter, Arch. f. Hygiene. Bd. 12. — 100) Riebold, Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 11 u. 12. — 101) Rolly, Münch. med. Wochenschr. 1909 u. 1910. — 102) Rovsing, Die Pyelonephritis. Jena. Fischer. — Zentralbl. f. Krankh. d.



Harn- u. Geschlechtsorgane. 1898. IX. — 103) Scheidemandel, Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 31. — 104) Derselbe, Die infektiöse Erkrankung der Nieren und Harnwege. Würzburger Abhandl. 1903. — 105) Schickele, Arch. f. Gyn. Bd. 98. — 106) Schlesinger, Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 44. — 107) Schlayer, Kongr. f. innere Med. 1910. — 108) Schmidt, R., Schmerzphänomene. 1910. 2. Aufl. — 109) Schultze, Archiv f. mikrosk. Anat. I. — 110) Senator, Berliner klin. Wochenschr. 1891 u. 1910. — 111) Sieber, Zeitschr. f. gynäkol. Urol. Bd. 3. — 112) Sippel, Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 24. — 113) Sternberg, Wiener klin. Wochenschr. 1901. Nr. 6. — 114) Stöckel, Zeitschr. f. gynäkol. Urol. Bd. 1. — 115) Tietze, Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 2. — 116) Tuffier, Indep. med. 1899. — 117) Ultzmann, Eulenburgs Realenzyklopädie. 1881 (zit. n. Gumprecht). — 118) Voelcker u. Lichtenberg, Münch. med. Wochenschr. 1908. — 119) Voelcker, Zeitschr. f. chir. Urol. Bd. 1. — 120) Volhardt, Kongr. f. innere Med. 1910. — 121) Weisker, Schmidts Jahrbücher. Bd. 129. — 122) Wulff, Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 5. — 123) Wyssokowitsch, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 91. — 124) Zinn, Therapie d. Gegenw. 1912. April. — 125) Zinner, Wiener med. Wochenschr. 1911. Nr. 38. — 126) Zuckerkandl, Ebenda. 1905. Nr. 4.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.

XX.

Die Diagnose der bösartigen und gutartigen Magen- und Duodenalläsionen und ihre Unterscheidung durch Serien-Röntgenaufnahmen.

Von

Lewis Gregory Cole, M. D.,

Professor of Radiology at Cornell University Medical College New York.

(Hierzu Tafeln I—VI.)

Die Genauigkeit, mit der Magenläsionen durch Röntgenuntersuchungen festgestellt werden können, hat in der ganzen Welt Beachtung gefunden, und in einer der letzten Versammlungen der „Society of American Surgeons" konnte einer der Redner sagen, dass operative Eingriffe an den Verdauungsorganen ohne vorhergehende Röntgenuntersuchung beinahe ein Verbrechen bedeuten.

Um die Tragweite und den Wert dieser Untersuchungsmethode zu verstehen, muss man sich vor allem über die Beweglichkeitskraft des Magens klar sein. (Ueber letztere wurde in den „Archives of the Roentgen Ray," vom Dezember 1911, genau berichtet.) Die Magentätigkeit vollzieht sich, ebenso wie die Herztätigkeit, in Perioden, deren Anzahl bestimmt wird durch die peristaltischen Wellen, die zu einer gegebenen Zeit im Magen vorhanden sind. Gleichzeitig zeigt die Zahl an, wieviel Perioden eine individuelle peristaltische Welle gebraucht, um von ihrem Ursprung (Taf. I, Fig. 1, erster Pfeil) bis zu ihrem Ende (Taf. I, Fig. 1, erster bis vierzigster Pfeil) zu gelangen. (Man verfolge den Lauf einer individuellen Welle durch vier Perioden.) Der Ausdruck „individuelle" peristaltische Welle wird hier gebraucht, um den Doppelsinn der Bezeichnung „einfache" peristaltische Welle zu vermeiden. Man hüte sich vor der Verwechslung mit der Bildung und Dauer eines individuellen Antrums, das während jeder gastrischen Periode entsteht (Taf. I, Fig. 1), und das erst mit der Systole und Diastole eine wirkliche gastrische Periode bildet. Die peristaltischen Einbuchtungen sollten ungefähr einen halben Zentimeter breit, an der kleinen sowie grossen Kurvatur in der Pars pylorica gleichmässig tief und ungehindert in ihrer Fortbewegung nach dem Pylorus zu sein. Ausser der von Kästle, Rieder und Rosenthal in den „Archives of the Roentgen Ray" im Juni 1910 beschriebenen Fortbewegung gegen den Pförtner findet eine Erschlaffung und Zusammenziehung aller peristaltischen Wellen während jeder gastri-



schen Periode statt. Wegen der Aehnlichkeit dieses Vorganges mit der Systole und Diastole des Herzens habe ich diese Ausdrücke auf das Bewegungsphänomen des Magens angewendet. Durch ihre sogenannte Bioröntgenographie waren Kästle, Rieder und Rosenthal in der Lage, die Bewegung der peristaltischen Wellen nach dem Pylorus hin zu beschreiben, was einen grossen Fortschritt auf dem Gebiete der Röntgenologie bedeutete. Soweit ich aus der Literatur ersehe, enthält dieselbe nichts über das ausgedehnte Anwendungsgebiet der Bioröntgenographie bei der Diagnosenstellung und Differentialdiagnose von Magen- oder Duodenalerkrankungen. Ein kürzlich erschienener Artikel von Kästle (Münchener med. Wochenschr., 18. Februar 1913, S. 346) scheint dies zu bestätigen, denn der Verfasser bemerkt, dass seit dem Originalbeitrage von Kästle, Rieder und Rosenthal nichts zu diesem Gegenstand hinzugekommen ist. Wenn dem so ist, so kommt es mir vor, als ob sie einen wertvollen Edelstein zwar entdeckt, aber denselben zu putzen und zu schleifen versäumt hätten.

Jedoch ihre Annahme, dass diese Aufnahmen verschiedene Phasen ein und derselben Periode zeigen, ist wahrscheinlich nicht gerechtfertigt, denn zwei Momentaufnahmen, im Abstand von einer halben Sekunde auf dieselbe Platte gemacht, zeigen, dass eine mittelmässig starke peristaltische Welle in einer halben Sekunde einen längeren Weg zurücklegt, als in Kästles, Rieders und Rosenthals Röntgenogramm-Serien in zwei Sekunden. Da sie in 22 Sekunden 12—13 Aufnahmen machten, d. i. in nicht ganz zwei Sekunden ein Bild, zeigen dieselben verschiedene Phasen verschiedenartiger, wahrscheinlich aufeinanderfolgender Perioden. Von wirklicher Röntgenkinematographie kann erst dann die Rede sein, wenn es gelungen ist, acht Platten in der Sekunde herzustellen.

Der Wert der Arbeit dieser Forscher liegt jedoch nicht auf diesem Gebiete, wie sie annehmen, sondern ist in der grossen Anzahl ihrer Momentaufnahmen zu suchen. Nach des Autors Ansicht sind Röntgenogramme, die die Unterbrechung von 24 verschiedenen peristaltischen Wellen zeigen, von grösserem Wert für die Diagnose, als 24 Aufnahmen von Unterbrechungen einer individuellen peristaltischen Kontraktion. Diese Ueberzeugung führte mich zur Einführung folgender, als Serien-Photographie bezeichneten Technik, die seitdem eine geläufige Methode bei jeder gastro-duodenalen Untersuchung bildete. Nach der Verabfolgung von Wismut und Buttermilch wird eine Serie von 24 oder mehr Momentaufnahmen gemacht, wobei sich der Patient in liegender oder aufrechter Stellung befindet. Diese werden einzeln und zusammen auf die Bewegungstätigkeit des Magens hin geprüft, auch um bösartige und gutartige Läsionen festzustellen und zu unterscheiden. Durch Anwendung von Buttermilch oder einer anderen Flüssigkeit in Verbindung mit Wismut erzielt man einen grösseren Reichtum an Details, als wenn man den Wismut mit Grütze oder Kartoffelpuree vermischt, da die flüssige



Substanz in jede Falte der Magengegend eindringen kann. Aber keins dieser Hilfsmittel gibt genauen Aufschluss über die Zeit, die der Magen zur Entleerung einer gemischten Mahlzeit gebraucht. Deshalb sollte der Patient unmittelbar nach der Untersuchung eine reguläre Mahlzeit zu sich nehmen, bestehend aus Fleisch, Kartoffeln und Weissbrot. Diese Nahrung mischt sich mit der Buttermilch und dem Wismut, und die Schnelligkeit, mit der sie den Magen passiert, gibt einen genaueren Anhalt über die diesem innewohnende Kraft.

Durchleuchtungen sind für Kliniken praktischer als Aufnahmen, da hier eine grosse Anzahl von Fällen in einer relativ kurzen Zeit untersucht werden muss, bei möglichst geringen Unkosten. Auf diese Weise können Grösse, Form und Lage des Magens festgestellt und ausgedehnte gastrische Störungen entdeckt werden. Die wichtigste Anwendung der Durchleuchtung besteht in der Beobachtung der Geschwindigkeit, mit der sich der Magen entleert. Dies wird von einigen Röntgenologen als ein so wichtiger Faktor bei der Diagnose von Magenläsionen betrachtet, dass Holzknecht ihm die Benennung „Symptom-Komplex" gegeben hat. Aber es ist nichts weiter als eine durch eine bestimmte Untersuchungsmethode erkannte Gruppe von Symptomen, und kein direkter Beweis für die Läsion selbst, ausgenommen in ausgebreiteten Fällen, besonders bei Karzinom, wo die Erkennung des Zustandes mehr wissenschaftliches Interesse als Wert für den Patienten hat. Selbst der eifrigste Anwalt der Durchleuchtungsmethode kann nicht behaupten, soviel Details auf dem Röntgenschirm zu sehen, wie sie auf den hier gezeigten Abbildungen erzielt worden sind, und grade von diesen Details hängt die Diagnose ab zur Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen Läsionen.

In den von Hulst zur Illustration seines Vortrages als Vorsitzender der American Roentgen Ray Association im Jahre 1906 (später veröffentlicht im American Quarterly of Roentgenology, Januar 1909) gezeigten Durchleuchtungsbildern war der erste oder aufsteigende Teil des Duodenums deutlich sichtbar, wurde aber von Hulst als das Antrum pylori aufgefasst. Die erste röntgenologische Bemerkung über diesen Teil des Magendarmkanals machte G. Schwarz[1]) im Juni 1908, der erkannte, dass der sogenannten Pars horizontalis superior duodeni eine röntgenologische Sonderstellung zukommt, insofern dieselbe grösser als die anderen Duodenalteile ist und Wismut in radiographisch oder fluoroskopisch bestimmbaren Mengen enthielt. Zur Bestätigung nannte er die folgenden anatomischen Eigenarten des oberen Duodenalteils, die eher auf dessen Zusammengehörigkeit mit dem Magen als mit den übrigen Duodenalteilen hinweisen:

1. Die Glätte seiner Innenwand.
2. Seine Grösse — weit und „geräumig".

1) Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 24. S. 1142.



3. Die verstreichbaren Längsfalten.
4. Die labile Anheftung an die Leber durch das Ligamentum gastrohepatoduodenale.
5. Histologische Uebereinstimmung, mit besonderer Häufung der Brunnerschen Drüsen.

Schwarz machte auch auf die wohlbekannte Tatsache aufmerksam, dass das obere quere Stück der fast ausschliessliche Sitz des Ulcus duodeni ist. Später bemerkte Holzknecht[1]): „Bezüglich der normalen Duodenalverhältnisse scheint die erste Hälfte der früher sogenannten Pars horizontalis superior mit ihrer relativen Weite und Faltenlosigkeit sozusagen als Pufferraum der Antrumperistaltik den Spritzstrahl des pumpenartig wirkenden Antrums zu brechen und das ungehemmte Durcheilen des Duodenums seitens der Ingesten zu verhindern."

Viele der obengenannten Punkte wurden vom Verfasser in den Archives of the Roentgen Ray, April 1912[2]), und im Journal of the American Medical Association, 30 November 1912[3]), wiederholt, in Unkenntnis ihrer früheren Veröffentlichung in fremder Sprache. Er beschrieb im einzelnen die radiographische Erscheinung der Pars horizontalis superior und des Pylorussphinkters unter dem Titel „A Radiographic Study of the Pylorus and Duodenum, with and without Artificial Dilatation of the Duodenum", aus welchem das folgende Zitat entnommen ist:

„Der Teil des Verdauungstraktus, der bisher als erster Teil des Duodenums bekannt war, hat in embryonaler, physiologischer, chirurgischer und röntgenologischer Hinsicht mehr die Eigentümlichkeiten des Magens als die des Duodenums. Die wichtige Rolle, die dieser Teil infolge seines röntgenologischen Aussehens bei der Diagnose von Magen- und Darm-, sowie Gallenblasenläsionen spielt, rechtfertigt seine Bezeichnung mit einem besonderen Namen. Am naheliegendsten war seine Benennung als „Kappe"[4]), da er in kappenähnlicher Art dicht über dem Pylorus sitzt. Röntgenologisch erscheint die Kappe als eine Fortsetzung des Magens und ist in Grösse und Form der Pars pylorica ähnlich. Ihre Konturen sollten symmetrisch sein, obgleich wechselnd mit der gastrischen Periode und der Lage des Patienten. Die Kappe liegt über dem Pylorus, von diesem durch einen Zwischenraum von etwa $1/2$ cm getrennt. An dieser Stelle befindet sich der Schliessmuskel des Pylorus, dessen Umriss nach dem Magen und Darm zu glatt und scharf markiert sein und dessen Lumen zentral gelegen sein sollte."

In Anbetracht der schwerwiegenden Beweise anatomischer, histologischer, physiologischer, chirurgischer und radiographischer Natur dafür,

1) Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 4. S. 163.

2) „Der Wert der Serienröntgenographie der Magen- und Darmdiagnosen."

3) „Eine radiographische Untersuchung des Pylorus und des Duodenums, mit und ohne künstliche Erweiterung des Duodenums."

4) An Stelle von „Hut", wie es bei einigen Abbildungen heisst, enthält der Text durchaus das Wort „Kappe", wegen seiner Aehnlichkeit mit dem englischen „cap", der vom Verfasser in seinem Originalbeitrag als volkstümlicher Ausdruck gewählten Bezeichnung.



dass dieser Teil des Kanals eher Magen als Duodenum ist, muss eine denselben als Duodenum beschreibende Benennung zu Irrtümern führen. Da der Ausdruck „Kappe" nur ein populärer ist, möchte der Verfasser den Namen „Pilleus ventriculi" vorschlagen, zur genauen Kennzeichnung dieses kleinen Teils des Magendarmkanals, der in nächster Zukunft als von grösserer radiologischer und chirurgischer Bedeutung erkannt werden wird als irgend ein anderes $1\frac{1}{2}$ Zoll langes Stück des gesamten Magendarmkanals. Verdeckt man bei der Durchleuchtung den Sphincter pylori mit einem gleich grossen Stück Papier, so zeigt sich auf dem Bilde die Kontinuierlichkeit der Umrisse der Kappe mit denen der Pars pylorica. Der Schliessmuskel des Pylorus verhütet, dass die gastrische Peristaltik den Chymus zu schnell in die Kappe und den Zwölffingerdarm treibt. Während jeder Systole schafft die Magenperistaltik einen kleinen Teil des Speisebreis durch den Pylorus in die Kappe. Während der Diastole schliesst sich der Pylorus und verhindert so das Zurückgleiten des Chymus aus der Kappe in den Magen. Im Anfangsstadium der Verdauung ist die Zusammenziehung des Pylorussphinkters so stark, dass sein Lumen im Durchmesser selten $\frac{1}{3}$ cm übersteigt (siehe Taf. II, Figg. 2, 3, 4, 5). Im weiteren Verlauf der Verdauung gibt der Sphinkter nach, wie seine Form und sein Lumendurchmesser in Fig. 6 (Taf. II) z. B. erkennen lassen; dieses Röntgenogramm wurde 6 Stunden nach dem Genuss von Wismut gemacht.

Die Kappe hat die Funktion eines Reservoirs, das den sauren Chymus aufnimmt, der bei jeder gastrischen Periode durch den Pylorus hindurchgetrieben wird. Aus diesem Reservoir geht der Speisebrei in den zweiten und dritten Teil des Duodenums, wo er sich mit der alkalischen Galle und den Absonderungen der Bauchspeicheldrüse vermischt. In regelmässigen Zwischenräumen drängen grosse peristaltische Bewegungen den Speisebrei aus diesen Teilen des Duodenums, welche dann aus dem Reservoir, d. h. der Kappe, nachgefüllt werden. Dieser Prozess ist gut zu beobachten, wenn er kinematographisch auf dem Durchleuchtungsschirm projiziert wird.

Auf einer der letzten Versammlungen der American Surgical Association bemerkte Dr. Lester Leonard, der sich durch seine bahnbrechenden Arbeiten auf dem Gebiete der Röntgenologie allseitige Anerkennung erworben hat, in bezug auf derartige Platten, dass der zweite und dritte Teil des Duodenums als ein Vermischungsraum („Mischraum") wirken. Dieser Name gibt die Funktionen jener Teile des Duodenums in durchaus treffender Weise wieder.

Bei sorgfältigem Studium von mehreren hundert Plattenserien fand ich keinen Beweis für die periodische Erschlaffung und Zusammenziehung des Sphincter pylori, wie sie Cannon in seinem Werk „Acid Control of the Sphincter" bei niederen Tieren beschreibt. Sowohl Mairbaix wie Mehring beobachteten ein periodisches Fortbewegen des Chymus



im gastroduodenalen Kanal und führen dies entweder auf das periodische Oeffnen und Schliessen des Pylorus oder auf den Stillstand der Magenbewegung zurück. Cannons Hauptfaktor, die „Säureregulierung des Sphinkters" oder Mehrings „Reflex" können ohne weiteres auf die Kontraktion bezogen werden, welche sich in konstanten Zeitintervallen im zweiten und dritten Teil des Duodenums abspielt und eine Entleerung seines alkalischen Inhalts mit Einfliessen des sauren Chymus aus der Kappe bewirkt.

In einigen Fällen, wo kein röntgenologischer Beweis für die Obstruktion des Pylorus vorliegt, verbleibt die Nahrung nach der Einnahme noch 6 Stunden in dem Magen und der Kappe, obgleich eine Magenbewegung in geringem Masse vorhanden und der Schliessmuskel des Pylorus nicht affiziert ist. Das Jejunum ist dann anscheinend leer oder enthält geringere Mengen als im Anfangsstadium der Verdauung. Diesen Zustand könnte man geneigt sein, auf eine Verzögerung im zweiten und dritten Teil des Duodenums zurückzuführen. Aber der Zwölffingerdarm ist nicht notwendigerweise in diesen Fällen erweitert, wie Fig. 7 (Taf. II) veranschaulicht. Ein Mangel an genügender Gallen- und Bauchspeicheldrüsensekretion (alkalische Absonderung), um den sauren und hypersauren Inhalt des Magens zu neutralisieren, erklärt wahrscheinlich die Stockung und das damit verbundene Verharren des Speisebreis im Magen. Fig. 6 (Taf. II) ist ein Röntgenogramm, das 6 Stunden nach der Wismutingestion gemacht wurde, und eine sehr grosse Nahrungsretention in dem Magen und der Kappe zeigt; hier ist der Pylorussphinkter weit mehr erschlafft als im Anfangsstadium der Verdauung und auch mehr als in einer der vier früheren Abbildungen. Sowohl während des Anfangs als auch im späteren Stadium der Verdauung wurde eine mittelmässig tätige Peristaltik beobachtet, und die Tatsache, dass der Schliessmuskel des Pylorus erschlafft und die Kappe verbreitert ist, weist darauf hin, dass in diesem Falle keine Pylorusobstruktion vorhanden war. Zu Beginn des Verdauungsaktes wurde Wismut unmittelbar nach Einnahme im zweiten und dritten Teil des Duodenums beobachtet. Keine ungewöhnliche Erweiterung dieser Teile des Duodenums wies auf das Vorhandensein einer Obstruktion an der Vereinigungsstelle des Duodenums und Jejunums hin, wie Fig. 7 (Taf. II) zeigt. Augenscheinlich brachte im weiteren Verlaufe der Verdauung die Peristaltik des zweiten und dritten Teils des Duodenums die Nahrung durch diesen nicht so aktiv als im Anfangsstadium, was Retention der Nahrung in der Kappe und im Magen zur Folge hatte. Ob Cannons Theorie von der Säureregulierung auf den zweiten oder dritten Teil des Duodenums angewendet werden kann, ist natürlich ausserordentlich schwer zu beweisen. Aber die durch Operation festgestellte Abwesenheit einer organischen Obstruktion im Magen oder Duodenum weist darauf hin, dass ohne das Vorhandensein von gutartigen oder bösartigen Läsionen in dem Magen oder der Kappe

funktionelle Störungen im zweiten und dritten Teil des Duodenums vorkommen können, die eine grosse Nahrungsretention im Magen noch 6 Stunden nach Ingestion zu verursachen imstande sind.

Der zweite und dritte Teil des Duodenums ist gewöhnlich auf Röntgenogrammen nicht zu sehen, wegen der Schnelligkeit, mit der die Nahrung hindurchgetrieben wird. Manchmal ist eine ungewöhnliche Erweiterung des zweiten und dritten Teils des Duodenums vorhanden. Ich nehme an, dass diese gewöhnlich durch eine Darmobstruktion nahe der Vereinigungsstelle des Duodenums mit dem Jejunum hervorgerufen wird. In manchen Fällen ist sie, wie Lane annimmt, zweifellos auf den Druck des Gekröses auf diesen Teil des Darms zurückzuführen. In anderen Fällen habe ich aber nachgewiesen, dass diese Obstruktion durch Verwachsungen des Magengeschwürs mit der hinteren Magenwand in der Nähe des Pylorus verursacht wird. Ich glaube, dass die Falten oder Ringe, welche an diesem Teil des Darmes deutlich sichtbar sind, keine peristaltischen Kontraktionen bedeuten, oder, falls sie solche sein sollten, dass ihre Aufgabe eher darin besteht, den sauren Chymus mit den Absonderungen der Galle und Bauchspeicheldrüse zu vermischen, als die Nahrung nach dem Jejunum zu befördern.

Wenn ein Umriss dieses Teiles des Verdauungstraktus erwünscht ist, so kann man das Lumen künstlich erweitern, indem man eine vorübergehende Stauung im Duodenum hervorruft. „[Artificial Dilatation of the Duodenum“[1]) in dem „American Roentgen Ray Quarterly“, Dezember 1911, und in den „Archives of the Roentgen Ray“ April 1912). Ein Einhornscher Pylorus-Erweiterer wird durch den Mund eingeführt und gelangt beim Verdauungsakt in den ersten Teil des Jejunums, wo er mit Luft aufgebläht wird. Das Vorhandensein dieses Hindernisses hemmt das weitere Vordringen des Speisebreies, der daher das Lumen des Duodenums vollständig ausfüllt und auf das angegriffene Gebiet hinweist. Fig. 8 (Tafel II) zeigt eine künstliche Erweiterung des Duodenums. Der Schlauch des Pyloruserweiterers ist durch den Sphincter pylori und den zweiten und dritten Teil des Duodenums bis tief unten in das Jejunum gelangt. Der Sack am Ende des Schlauches ist teilweise aufgebläht und deutlich sichtbar. Unglücklicherweise ist kurz vor der Aufnahme Luft aus dem Sack entwichen. Die Anhäufung von Wismut im zweiten und dritten Teil ist deutlich zu sehen. Es sollte eine Serie von Röntgenogrammen gemacht werden, um unterscheiden zu können zwischen einer dauernden Kontraktion und einer der breiten spasmodischen Zusammenziehungen, die den Chymus nach dem Jejunum zu drängen.

Die negative Diagnose bei Karzinom oder induriertem Magengeschwür ist ebenso wichtig wie die positive, denn wenn man nicht in der Lage ist, in einem derartigen Fall die negative Diagnose zu stellen, ist die

1) Künstliche Erweiterung des Duodenums.



Untersuchung in der Tat von begrenztem Wert. Wenn die Serien-Röntgenographie angewendet wird, und die Kappe, Sphinkter und die Pars pylorica so erscheinen wie Fig. 2, 3, 4, 5, 6 und 7 (Tafel II) zeigt, und wenn die Peristaltik ungehindert vonstatten geht (siehe Taf. I, Fig. 1, I—XII), so ist man berechtigt, eine negative Diagnose von Krebs oder verhärtetem Ulkus zu machen, und zwar mit derselben Sicherheit, mit der man die negative Nierensteindiagnose stellen würde. In Zukunft werden Aerzte und Spezialisten dasselbe Vertrauen in diese Untersuchungsmethode in bezug auf Karzinom und verhärtetes Ulkus setzen, wie man es jetzt in Fällen von Nieren-, Ureter- und Blasenstein zu den Röntgenstrahlen hat. Die röntgenologischen Anzeichen des Karzinoms sind so bestimmte, dass selbst im Anfangsstadium der Erkrankungen durch eine Serien-Röntgenuntersuchung gewöhnlich eine beginnende Bösartigkeit entdeckt wird, trotzdem die Symptome noch leichter Natur sind. Die charakteristischen röntgenologischen Befunde bei Karzinom sind folgende:

Das Lumen des ergriffenen Gebietes bleibt konstant in Grösse und Form während der gastrischen Periode.

Die peristaltische Zusammenziehung hört plötzlich an der affizierten Stelle auf.

Die erkrankte Region ist frei von Rugae (oder Falten).

Das Lumen des Magens kann umgeben sein von einer knotigen Masse mit Inseln oder von fingerabdruckähnlichen Erscheinungen, welche Ausläufer der Geschwulst in die normalen Gewebe darstellen.

Der Magen nimmt häufig die Form eines Trichters an, der sich allmählich nach der Stelle zu verengt, wo das Karzinom am weitesten vorgeschritten ist, bis es nur noch einen dünnen Streifen Bismut durchlässt. In hochgradigen Fällen ist kein Durchgang für die Nahrung erkenntlich.

Eine ringförmige Geschwulst umschliesst, wie sich aus dem Namen ergibt, das Lumen des Magens gleichmässig von allen Seiten. Das Lumen ist gewöhnlich in der Mitte eng und erweitert sich nach jeder Seite in Trichterform. Die überragenden Grenzen der angegriffenen Stelle sehen zerfetzt und zernagt aus.

Fig. 9 (Taf. III) zeigt die meisten der charakteristischen Röntgensymptome beim Krebs. Beim Vergleich mit Fig. 10 (Taf. III), einem Falle von ausgedehnten Adhäsionen, die einen ungefähr gleich grossen Magenteil affizierten, zeigen sich die Unterscheidungsmerkmale in deutlicher Weise. Obgleich ein operativer Eingriff in diesem Falle offenbar von geringem Nutzen sein konnte, wurde doch auf Wunsch des Kranken und des Arztes die Gastroenterostomie vorgenommen, ehe die Krankheit das Stadium erreichte, wo eine solche Operation unbedingt notwendig gewesen wäre. Die Operation bestätigte die radiographischen Befunde, aber leider war die Besserung nur vorübergehend.



Die röntgenologischen Kennzeichen für Adhäsionen oder für gutartige Läsionen des Magens sind ebenso charakteristisch wie die eben aufgeführten für Karzinom. Sie seien im folgenden kurz zusammengefasst:

Das Lumen des ergriffenen Gebietes verändert seinen Durchmesser, aber erweitert sich nicht bis zu seiner normalen Ausdehnung, während jeder gastrischen Periode.

Die peristaltische Zusammenziehung des nicht ergriffenen Gebietes hört mit ihrer Fortbewegung nach dem Pylorus hin auf und ändert ihre Richtung, wenn sie die Grenze der Läsion erreicht.

Ein Mangel an knotigen Einbuchtungen der Magenwand.

Der Magenumriss kann dem damit verwachsenen Teil eines benachbarten Organs entsprechen.

Eine schmale tiefe Furche, ähnlich einer peristaltischen Zusammenziehung kann vorhanden sein, aber sie bewegt sich nicht nach dem Pylorus hin, noch erschlafft sie während der Diastole.

Fig. 10 (Taf. III) zeigt ausgedehnte, gutartige Adhäsionen. Die Nahrung gelangte durch den Magen in die Kappe und den zweiten und dritten Teil des Duodenums mit so geringen Zeichen von Obstruktion, dass eine Operation nicht ratsam erschien. Der Patient lebte noch drei Jahre mit denselben Symptomen, die vor der Untersuchung vorhanden waren.

Folgende gutartige Läsionen können durch diese Untersuchungsmethode erkannt werden:

1. Magengeschwür, mit Adhäsionen oder narbiger Kontraktion.
2. Duodenalgeschwür, mit Adhäsionen oder narbiger Kontraktion.
3. Gallenblaseninfektion, mit Adhäsionen am Pylorus und der Kappe.
4. Uebermässige Bildung und Fältelung der Mukosa und Submukosa (Rugae) ohne Adhäsionen.

Magen- und Duodenalgeschwür sowie Gallenblaseninfektion dürfen als geeignet für chirurgische Eingriffe gelten, während solche bei Hypertrophie der Mukosa und Submukosa nicht ratsam sind. Deshalb ist die Unterscheidung zwischen Magen- und Duodenalgeschwür einerseits und Gallenblaseninfektion anderseits nicht so wichtig, als die Unterscheidung dieser drei von gesteigerter Bildung der Mukosa. Die röntgenologischen Anzeichen für letztere sind:

1. Die breite, abgeflachte Form, welche die Furche der peristaltischen Kontraktion in der affizierten Region annimmt; die Magenwand ist verdickt und weniger nachgiebig als im normalen Zustand.
2. Aussergewöhnlich tiefe deutliche Rugae oder Falten, konstant in Grösse, Form und Lage, und die Ursache von:
   a) Einbuchtungen und unregelmässigen Umrissen, wo die Rugae sich bis an die grosse und kleine Kurvatur erstrecken.

b) Ungewöhnlich zerfetzten unregelmässigen Umrissen der peristaltischen Kontraktionen.
c) Einer leichten Unregelmässigkeit der Magengrenzlinie des Sphincter pylori.

3. Erscheinen einer Obstruktion mit arrodierten Rändern, einem Tumor sehr ähnlich, wobei der Wismut aus der Pars pylorica während des Endstadiums der Systole und des Anfangs der Diastole verschwindet.
4. Folgende charakteristische Befunde eines normalen Magens:
   a) An der grossen und kleinen Kurvatur gleiche Peristaltik.
   b) Normale Ausdehnung und Zusammenziehung der affizierten Region.
   c) Ein deutlicher Pylorus-Sphinkter, etwa $^1/_2$ cm im Durchmesser, mit einer scharfen glatten duodenalen Grenzlinie.
   d) Zentral gelegenes Lumen.
   e) Keine Obstruktion beim Passieren des Chymus in die Kappe und das Duodenum, die unmittelbar nach der Wismutingestion sichtbar sind.
   f) Eine Kappe, die in Grösse und Form der Pars pylorica entspricht.
   g) Das Fehlen von Anzeichen dafür, dass der Magen mit einem benachbarten Organ verwachsen ist.

Aus dem Vergleich dieser Befunde mit den oben als charakteristisch für andere gutartige Läsionen beschriebenen geht hervor, dass letztere nicht mit übermässiger Schleimhautbildung verwechselt zu werden brauchen, deren Diagnose mit grosser Sicherheit sich stellen lässt.

Zwischen diesen beiden charakteristischen Gruppen von gut- und bösartigen Läsionen liegen einige Fälle, meistens solche von verhärtetem Ulkus, welche nicht alle Eigenschaften der Bösartigkeit besitzen und gutartigen Läsionen ähneln können, wenn sie von ausgebreiteten Adhäsionen begleitet sind. Da verhärtetes Ulkus nur durch mikroskopische Untersuchung als gut- oder bösartig festgestellt werden kann, sollten diese Fälle als bösartig angesehen werden, bis die pathologische Untersuchung nach ihrer Entfernung eines anderen belehrt. Die Aussicht auf erfolgreichen chirurgischen Eingriff ist bei lokalisierten Verhärtungen viel günstiger als bei ausgebreiteten bösartigen Läsionen.

Die Ursache der röntgenologischen Befunde ist nicht immer erkenntlich, aber nachdem die Lage und Grösse der Läsion aufgefunden, ist der nächstwichtigste Punkt, ob chirurgische Eingriffe anzuraten sind oder nicht. Zur Richtigstellung dieser Frage hat es der Autor für ratsam gehalten, alle pathologischen Fälle, bösartiger oder gutartiger Natur, in folgende Klassifizierung zu bringen. Die Illustrationen, Röntgenbefunde, kurze klinische Geschichten der pathologischen Fälle, sowohl



als die chirurgischen und Sektionsbefunde sind, so weit wie möglich, in Uebereinstimmung mit dieser Klassifizierung angeordnet worden.

Röntgenologische Symptome für die chirurgische Behandlung.

1. Inoperable Fälle. Röntgenologische Befunde weisen darauf hin, dass die Chirurgie keine dauernde Besserung oder Heilung erzielen kann, obgleich zuweilen die Gastroenterostomie als Palliativmittel gerechtfertigt ist in Fällen von ausgebreiteter Verhärtung bei typischem Karzinom ohne Obstruktion.
2. Operable Fälle, obgleich nicht bekräftigt durch klinische Geschichte. Röntgenologische Befunde indizieren chirurgisches Einschreiten, selbst wenn nicht durch die klinische Geschichte und Untersuchung des Patienten bekräftigt, in folgenden Fällen:
   a) Oertliche Induration (typischer Krebs) mit und ohne Obstruktion.
   b) Verhärtetes Ulkus, gut- oder bösartig.
   c) Ringförmige Pylorusneubildung, gut- oder bösartig, mit oder ohne Erweiterung.
   d) Pylorische Obstruktion, gutartig, mit prognather Erweiterung.
3. Operable Fälle, wenn durch klinische Geschichte bekräftigt. Radiographische Befunde indizieren chirurgisches Einschreiten, wenn auf die klinische Geschichte gestützt, in Fällen von Adhäsionen wie von Gallenblaseninfektion oder Ulkus, ohne Erweiterung des Magens. (Das Ulkus braucht nicht notwendigerweise röntgenologisch sichtbar zu sein.)
4. Medizinische oder mechanische Fälle. Röntgenologische Befunde weisen auf eine Läsion hin, die durch medizinische oder mechanische Behandlung geheilt werden kann. In diesen Fällen muss sich der chirurgische Eingriff auf den klinischen Befund stützen.
5. Kein röntgenologischer Anhalt für eine Läsion.

Anmerkung. Vorgeschrittenes Alter, starker Blutandrang, begleitende Krankheitserscheinungen, Schwangerschaft usw. können in irgend einem der erwähnten Fälle gegen chirurgisches Eingreifen sprechen, aber ohne die radiographischen Symptome für chirurgische Behandlung zu beeinträchtigen.

Klasse 1. **Inoperable Fälle.**

Fig. 12 (Tafel III) stellt eine grosse Gruppe von Fällen von so weit vorgeschrittenem Krebs dar, dass selbst der radikalste chirurgische Eingriff zwecklos sein würde. Durch die Röntgenaufnahme kann daher der Shock und die Beschwerde einer unnützen Operation vermieden werden. Unglücklicherweise zeigen viele dieser Fälle keine chirurgischen Symptome, wenn nicht gerade Obstruktion vorhanden ist. Folglich erreicht das



Karzinom oft einen grossen Umfang, ohne dass der Kranke den Arzt befragt, und oft sogar unter ärztlicher Aufsicht. Wenn der Wert der Serien-Röntgenphotographie erst einmal anerkannt ist und diese zur richtigen Verwendung gelangt, werden viele grosse Läsionen so früh entdeckt werden, dass ohne Rücksicht auf die Symptome chirurgisches Eingreifen angezeigt sein kann. (Derartige Fälle sind in Klasse 2 beschrieben.) Dieser Fall beweist, dass es besser ist, eine vollständige Magendarmuntersuchung vorzunehmen, anstatt die Prüfung auf das Organ zu beschränken, dem die Symptome zugeschrieben werden. Die Symptome deuten ausschliesslich auf Adhäsionen hin, die eine Knickung im ersten Teil des Querkolons verursachten. Diese Adhäsionen waren unabhängig vom Magenkrebs. Hätte die Röntgenuntersuchung sich auf das Kolon beschränkt, so wäre die gastrische Läsion unentdeckt geblieben.

Die röntgenologischen Krebsanzeichen waren in diesem Falle knotige Massen in der hinteren Magenwand, das Lumen überragend und Fingerabdrücken ähnlich sehend. Der Pylorus war nicht ergriffen, und sie verursachten auch keine Obstruktion bei der Fortbewegung der Ingesta durch und aus dem Magen, der sich im Gegenteil mit abnormer Geschwindigkeit entleerte.

Klasse 2. **Operable Fälle, ohne Rücksicht auf die klinische Geschichte.**

Diese Gruppe ist bei weitem die wichtigste. Weiss der Kliniker, dass solche Fälle sehr geringe Symptome machen und durch Serien-Röntgenphotographie genau festgestellt werden können, so werden viele der Läsionen nicht das Stadium der oben in Klasse 1 als inoperabel bezeichneten Fälle erreichen können. Klasse 2 ist, wie oben erwähnt, in Unterabteilungen eingeteilt, die der Reihe nach besprochen werden sollen.

Klasse 2a. **Oertliche Induration (typisches Karzinom).**

Eine örtliche Verhärtung (typisches Karzinom) ist gut abgebildet in Fig. 13 (Taf. IV). Der Röntgenbefund zeigt drei knotenartige und fingerabdruckähnliche Massen, die den Pylorus und die Kuppe in so ausgedehntem Masse ergriffen hatten, dass dieser Teil des Verdauungstraktus vollständig unerkenntlich war. Der Kranke war etwa 65 Jahre alt und kein günstiger Fall für chirurgischen Eingriff. Die leichten Symptome, über die er klagte, wurden durch medizinische Behandlung auf etwa ein Jahr so gebessert, dass keine Operation vorgenommen wurde. Ungefähr 14 Monate, nachdem die Röntgendiagnose auf Karzinom gestellt war, entwickelten sich deutliche Magenkrebssymptome, und der Kranke starb nach etwa drei Monaten. Leider unterblieb die Sektion, aber der Krankheitsbericht lässt keinen Zweifel an der Diagnose zu. Es ist unsicher,



ob dieser Fall durch Pylorektomie hätte geheilt werden können, aber bei der beschränkten Krankheitsausdehnung wäre chirurgisches Einschreiten angebracht gewesen, ob die Symptome leichter oder schwerer Natur waren, hätte der Fall sich zur Operation geeignet.

Klasse 2b. **Induriertes Ulkus, bös- und gutartig.**

Fig. 14 (Taf. IV) zeigt ein verhärtetes Ulkus, das im Röntgenbericht als wahrscheinlich bösartig bezeichnet wurde. Es lag an der kleinen Kurvatur und glich so sehr einer ziemlich breiten peristaltischen Kontraktion, dass eine endgültige Differenzierung erst nach sorgfältigem Vergleich und Aneinanderpassen der 24 Platten oder nach deren kinematographischer Reproduktion gemacht werden konnte; hierbei zeigte es sich, dass die einer peristaltischen Kontraktion ähnliche Induration während der Diastole nicht erschlaffte und sich nicht nach dem Pylorus hin bewegte. Am nächsten Tage wurden zur Bestätigung 24 neue Platten angefertigt, die sowohl miteinander, als auch mit den zuerst aufgenommenen genau übereinstimmten. Es wurde dringend zur Operation geraten und die Läsion war bald entdeckt, aber der Chirurg konnte nicht entscheiden, ob diese gut- oder bösartig war. Das Geschwür wurde entfernt, und der pathologische Bericht lautete: Induriertes Ulkus, wahrscheinlich bösartig (Adenokarzinom).

Fig. 15 (Taf. IV) zeigt ein verhärtetes Ulkus mit eingedrücktem Mittelpunkt und verdickten Rändern. Das einzige Symptom, über das der Kranke klagte, war ein leichter Schmerz im Epigastrium nach dem Essen, und chirurgische Behandlung war weder vom Kranken noch vom Arzt in Erwägung gezogen worden. Zwei vollständige Plattenserien, in aufrechter sowie liegender Stellung, zeigten eine Unregelmässigkeit an der kleinen Kurvatur in der Nähe des Sphincter pylori. Der verhärtete Ring, mit dem ausgelochten Mittelpunkt, hatte eine gewisse Aehnlichkeit mit zwei peristaltischen Kontraktionen. Diese Einsenkungen gingen jedoch nicht pyloruswärts noch erschlafften sie während der Diastole. Das äusserste Pylorusende des Magens an der kleinen Kurvatur füllte sich nicht in Uebereinstimmung mit der grossen Kurvatur, und der Sphinkter an der linken Seite des Lumens war etwa dreimal weiter als rechts. Diese Befunde führten mich zur Diagnose einer ausgesprochenen Läsion der kleinen Kurvatur, die sofortiges chirurgisches Eingreifen erforderte. Die Läsion hatte das Aussehen eines verhärteten Ulkus, aber die Anwesenheit von krebsartig entarteten Stellen am Boden des Geschwürs oder deren Abwesenheit liess sich nicht feststellen. Nichtsdestoweniger halte ich chirurgisches Eingreifen für angezeigt in Fällen ven ausgedehnter Verhärtung, da die Frage der Bösartigkeit nur durch die pathologische Untersuchung entschieden werden kann. Ausschliesslich auf Grund der radiographischen Befunde wurde deshalb die Chirurgie zu Hilfe genommen, und es fand sich ein induriertes Ulkus. Dies wurde

entfernt und eine sorgfältige pathologische Untersuchung zeigte keine Beweise für Bösartigkeit. Der Kranke erholte sich glatt und ist nun vollständig frei von Symptomen. In diesem Falle ist durch die Röntgenographie ohne Zweifel ein Karzinom verhütet worden, während dieselbe in dem vorherbeschriebenen Fall die beste Gelegenheit zur Heilung eines Karzinoms bot.

Diese beiden Fälle illustrieren eine Gruppe, welche dem Chirurgen eine ungewöhnliche Gelegenheit zur Vornahme einer radikalen Operation am Pylorus mit der Möglichkeit dauernder Heilung in Fällen von erwiesenem Karzinom bietet. In diesem Stadium lassen sich diese Zustände nur durch systematische Röntgenuntersuchung bei Kranken mit den leichtesten Symptomen erkennen, denn wenn abgewartet wird, bis einige der klassischen Krebssymptome auftreten, so ist der Fall gewöhnlich längst hinaus über jede Aussicht auf dauernde Heilung durch chirurgischen Eingriff.

Klasse 2c. **Ringförmige Geschwulst des Pylorus.**

Fig. 16 (Taf. IV) zeigt einen Fall von ringförmigem Pyloruskrebs. Das Lumen des ergriffenen Gebietes ist konturiert von einer geringen Menge von Wismut, welche in die Kappe gedrungen ist. Der Raum zwischen der Kappe und dem Pylorusende des Magens zeigt die Ausdehnung der ringförmigen Geschwulst an. Der Magen ist enorm erweitert und zeigt wenig oder gar keine Andeutung von Peristaltik. Dieser Fall hatte unter der Beobachtung erfahrener Diagnostiker an einem grossen Krankenhaus gestanden. Die Läsion wurde nicht für Magenkarzinom gehalten, weil die Magenabsonderungen nahezu unverändert waren. Nach der Röntgenuntersuchung wurde sofort zur Operation geschritten, wobei ein Gewächs von 3 cm Grösse vom Pylorus entfernt wurde. Die Grösse desselben stimmte bis auf Bruchteile eines Zentimeters mit der auf den Röntgenogrammen gefundenen Obstruktion überein.

Fig. 17 (Taf. IV) zeigt eine ringförmige Geschwulst des Pylorus und der Pars pylorica. Die Symptome waren in diesem Falle nicht bezeichnend genug, um chirurgisches Eingreifen zu rechtfertigen. Der Kranke wurde mir von einem Arzt zugewiesen, der beinahe jeden Magendarmfall röntgenographieren lässt. Der Magen war sozusagen nicht erweitert. Die Buttermilch-Wismutsuspension ging durch die verengerte Region in die Kappe und bildete eine feine Linie, die sich am äussersten Ende trichterartig erweiterte. Ein Tumor war nicht zu fühlen, ferner war kein Blut im Stuhl und bei den Magenausspülungen zu finden. Die Operation wurde empfohlen, obgleich die Röntgenbefunde fast die einzige Basis dafür waren. Bei der Operation war eine kleine knotige Masse von etwa $2^1/_2$ Zentimeter Durchmesser leicht im Bauch zu fühlen. Der Magen war freibeweglich, und es war kein Beweis dafür vorhanden, dass die umgebenden Lymphdrüsen in Mitleidenschaft gezogen waren. Das

Lumen des Magens wurde nun geöffnet, und es fand sich kein Anzeichen für ulzerierte Stellen. Der Chirurg hielt die Läsion für gutartig und schritt, da die Kranke kein günstiger chirurgischer Fall war, zur Gastroenterostomie; das Gewächs wurde zurückgelassen. Das geschah vor etwa zwei Jahren. Kürzlich hörte ich, dass die Kranke noch lebt, aber nach ärztlichem Bericht deutet ihr körperliches Befinden darauf hin, dass die Läsion aller Wahrscheinlichkeit nach bösartig war oder seit der Operation bösartig geworden ist.

Diese beiden Fälle illustrieren deutlich lokalisierte und zum grössten Teil von Drüsenaffektion freie Krebsformen. Dieselben bieten daher ausserordentlich günstige Gelegenheit zur Heilung durch Operation.

Klasse 2d. **Pylorische Obstruktion mit prognather Erweiterung. (Nicht bösartig.)**

Gutartige Pylorusobstruktion zeigt Fig. 22 (Taf. V). Beschreibung folgt unter Duodenalgeschwür, weil die Obstruktion durch Kontraktion der Kappe seitens der vom duodenalen Ulkus herrührenden Adhäsionen verursacht ist.

Fig. 24 und 25 (Taf. VI) zeigen deutlich einen ähnlichen Fall, bei dem das Zunehmen der Adhäsionen ein Jahr lang beobachtet wurde. Dieser Fall wird unten ausführlich beschrieben.

Klasse 3. **Operable Fälle, wenn durch klinische Geschichte bestätigt.**

Die Fälle in Klasse 3 zeigen definitive röntgenologische Beweise für eine den Magen, Pylorus oder die Kappe betreffende Läsion, aber diese Befunde sind bezeichnender für Adhäsionen als für Bösartigkeit; ferner ist kein Beweis für pylorische Obstruktion oder prognathe Erweiterung vorhanden. Die Adhäsionen können entweder von Gallenblaseninfektion oder von Ulcus ventriculi oder duodeni herrühren. Das Ulkus braucht nicht notwendigerweise radiographisch sichtbar zu sein. Die Adhäsionen können sich auf einen grossen Teil des Magens erstrecken, wie in Fig. 10 (Taf. III) oder auf einen kleinen Teil des Magens beschränkt sein, wobei ein Sanduhrmagen entsteht, wie in Fig. 18 (Taf. V), oder sie können die ganze Pars pylorica betreffen, wie in Fig. 20 (Taf. V). Wenn die Läsion durch eine narbige Zusammenziehung seitens des gastrischen oder duodenalen Ulkus verursacht ist, braucht das Ulkus auf der Platte nicht zu sehen zu sein. Wenn das Ulkus von einer indurierten Masse, die in das Lumen des Magens vorspringt, umgeben ist, sollte es als bösartig betrachtet werden (Klasse 2). Nachdem man so gastrische oder duodenale Läsionen erkannt und festgestellt hat, dass keine Bösartigkeit oder Obstruktion vorliegt, ist die Notwendigkeit einer Operation von der Schwere der Symptome abhängig.



Adhäsionen, den Magen betreffend.

Die Adhäsionen können ausgedehnte sein und die ganze Pars pylorica in Mitleidenschaft ziehen, ohne Obstruktion (Taf. III, Fig. 10) und ohne genügende Symptome, um eine Operation zu rechtfertigen. Andererseits können die Adhäsionen auf einen kleinen Streifen beschränkt sein, wodurch der typische Sanduhrmagen hervorgerufen wird. Fig. 18 (Taf. V) zeigt einen Fall mit schwersten Symptomen, welche während eines Zeitraums von 18 Jahren so allmählich zunahmen, dass ein chirurgischer Eingriff erst vorgenommen wurde, nachdem der Zustand durch Serienröntgenuntersuchung erkannt worden war. Es zeigten sich zwei deutliche Magensegmente. Der obere Teil war bei weitem der grössere und gut ausgedehnt. Der untere und kleinere war unvollkommen gefüllt, weil der Chymus aus ihm durch eine tätige Peristaltik nahezu ebenso schnell herausgetrieben wurde, als er durch den verengenden Ring hineingelangen konnte. Die Kontraktionen waren normal, gleichartig an der grossen und kleinen Kurvatur; die Rugae hatten vollkommen normales Aussehen. Der verengende Ring war sehr schmal und mass nur einen Zentimeter. Sein Lumen hatte ungefähr 5 mm Durchmesser. Bei der Operation machte der Chirurg, der wenig Vertrauen zur radiographischen Untersuchungsmethode hatte, eine visuelle und manuelle Magenuntersuchung, und begann, da er die Läsion nicht auffinden konnte, die Wunde wieder zu schliessen. Der behandelnde Arzt hatte die Platten sorgfältig mit mir zusammen studiert und war von dem Vorhandensein einer Läsion so überzeugt, dass er auf einer gründlicheren Okular-Untersuchung bestand; durch diese wurde dann der Verengungsring, der einer peristaltischen Kontraktion sehr glich, erkannt. Das Lumen war so eng, dass man mit der Spitze des kleinen Fingers nicht hindurchkommen konnte. Eine Gastrostomie wurde vorgenommen, mit vollständiger Behebung der Symptome, welche 18 Jahre lang bestanden hatten.

Fig. 19 (Taf. V) zeigt einen ähnlichen Fall, mit einer engen tiefen andauernden Einbuchtung an der grossen Kurvatur nahe dem Pylorus. Eine solche Einbuchtung im Magen selbst konnte als eine Miniatur-Sanduhrformation angesehen werden. Diese Vertiefung oder Falte in der grossen Kurvatur sieht einer peristaltischen Kontraktion so ähnlich, dass verschiedene Platten studiert und verglichen werden müssen, ehe eine Entscheidung möglich ist. Das Fehlen einer korrespondierenden Kontraktion an der kleinen Kurvatur würde darauf deuten, dass es sich nicht um eine peristaltische Welle handelt. Aber in Fällen von pylorischen Adhäsionen ist die kleine Kurvatur der Pars pylorica oft derartig mit der unteren Leberfläche verwachsen, dass eine Unterbrechung der peristaltischen Wellen an der kleinen Kurvatur entsteht, mit einer kompensierenden tiefen Einbuchtung an der grossen Kurvatur, die dem tiefen Einschnitt in Fig. 18 (Taf. V) sehr ähnlich ist. Bei der Serienunter-



suchung liess sich feststellen, dass diese Vertiefung in Grösse, Form und Lage auf jeder der 24 Platten sich gleich blieb, und dass 24 verschiedene peristaltische Wellen ihren Weg auf diese Einbuchtung zu nahmen und in ihr aufgingen. Dieser Vorgang wurde durch die kinematographische Projektion der Serien deutlich veranschaulicht. Kappe und Sphinkter sind ziemlich normal. Folgendes ist ein Auszug aus dem radiographischen Bericht.

. . . . Man kann mit Recht die Diagnose einer chirurgisches Einschreiten erfordernden Läsion stellen, welche die grosse Magenkurvatur ungefähr $1^1/_4$ Zentimeter vom Sphincter pylori entfernt ergriffen hat. Ob es sich um ein Ulkus oder ein eben beginnendes Gewächs handelt, lässt sich nicht mit absoluter Sicherheit bestimmen. Aber in Anbetracht der Schwere der Symptome glaube ich genügend Anhaltspunkte zu haben, um chirurgisches Vorgehen zu rechtfertigen. . . . .

Die Operation wurde vorgenommen und es zeigte sich, dass die Läsion durch einen Stein in der sehr kleinen und stark kontrahierten Gallenblase verursacht war, anstatt durch das von mir angenommene Ulkus oder Gewächs. Dieser Fall wird häufig als ein Beispiel einer falschen Diagnose meinerseits angeführt. Aber wenn man in Betracht zieht, dass die Lage und Ausdehnung der Läsion erkannt wurden, überlasse ich den Lesern dieses Artikels die Entscheidung darüber, ob die radiographische Diagnose als irrig anzusehen ist.

Fig. 20 (Taf. V) zeigt ausgedehnte Läsionen, die sich auf die Pars pylorica erstrecken. Diese sind durch das Fehlen vollständiger Ausdehnung und Zusammenziehung an der Pars pylorica erwiesen, und durch die Deutlichkeit, mit der die Rugae zu sehen sind. Sofortiger chirurgischer Eingriff wird angeraten, aber aufgeschoben. Die Ruptur eines Magengeschwürs in der Zwischenzeit erforderte eine Notoperation, bei der oben beschriebener Befund erhoben wurde.

Adhäsionen am Pylorus.

Fig. 21 (Taf. V) zeigt eine Läsion am Pylorus. Dies ist durch die keilförmige Verdickung des Sphincter pylori und durch die Grösse der Zusammenziehung erwiesen. Das Lumen ist in Grösse und Form so unveränderlich, dass es einem ringförmigen Karzinom gleicht. Bei der Operation zeigte sich dies als durch ein sehr dichtes Band von Adhäsionen verursacht, das erst getrennt werden musste, ehe der Magen sichtbar wurde. Der Sphinkter wurde nachgiebig und durchgängig befunden. Die Symptome wurden vollständig behoben, und später aufgenommene Röntgenogramme zeigten einen beinahe normalen Pylorus.

Adhäsionen an der Kappe.

Adhäsionen an der Kappe können zur Folge haben, dass diese entweder verwischt, wie in Fig. 22 (Taf. V), oder zusammengeschrumpft



und zernagt, wie in Fig. 23 (Taf. V), oder unsymmetrisch, wie in Fig. 27 (Taf. V), erscheint. Manchmal beschränkt sich ihre Anwesenheit auf eine örtliche Einziehung in der Kappe. Bei dieser Gruppe muss aber sorgfältig darauf geachtet werden, dass die Einziehung nicht vom Druck des zweiten Teils des Duodenums auf die Kappe, oder von der Arteria hepatica und dem Ductus hepaticus, noch von der Vena portae herrührt. Ich glaube nicht, dass es möglich ist, mit absoluter Sicherheit festzustellen, ob Adhäsionen, welche die Kappe affizieren, auf Ulkus oder Gallenblaseninfektion zurückzuführen sind. Wenn die Adhäsionen ausschliesslich auf die Kappe beschränkt sind, ohne dass der Magen nach rechts verschoben ist, spricht die Wahrscheinlichkeit dafür, dass die Läsion ein Duodenalgeschwür ist. Andererseits ist anzunehmen, dass Gallenblaseninfektion vorliegt, wenn die Kappe und die Pars pylorica ergriffen sind, besonders wenn die Läsion auf der rechten Seite grösser ist als auf der linken und der Magen nach rechts verschoben ist. Diese Regeln sind keineswegs unfehlbar. Wird aber die Läsion entdeckt, ihre Ausdehnung festgestellt und konstatiert, ob sie die normale Magenentleerung hindert, so kann es wohl als entschuldbar gelten, wenn die Ursache der Läsion nicht mit absoluter Sicherheit festgestellt wird.

Fig. 22 (Taf. V) stellt eine Kappe dar, die so zusammengeschrumpft ist, dass sie kaum erkannt werden kann. Es liegt eine sehr grosse prognathe Erweiterung des Magens vor, und nur eine sehr kleine Chymusmenge ging während der ersten sechs Stunden nach der Nahrungsaufnahme durch den Pylorus in den Darm. Die Tatsache, dass der Magen beinahe nicht affiziert ist, zeigt an, dass diese Läsion auf ein Duodenalgeschwür mit narbiger Kontraktion zurückzuführen ist. Die Operation wurde vorgenommen und ein duodenales Ulkus mit narbigen Adhäsionen gefunden. Durch Vornahme einer Gastroenterostomie wurde vollständige Beseitigung der Symptome erzielt. Etwa ein Jahr später wurde eine neue Aufnahme gemacht und aus dieser ersehen, dass die prognathe Erweiterung des Magens verschwunden und dass, obgleich die Kappe stark ausgedehnt war, der Wismutbrei durch dieselbe in den zweiten Teil des Duodenums wanderte.

Fig. 23 (Taf. V) zeigt Adhäsionen, die Kappe, den Sphincter pylori und die Pars pylorica betreffend. Die Anamnese in diesem Falle deutete auf Nierenläsion, wahrscheinlich Stein hin. Dieser Fall wurde mir zur Röntgenuntersuchung der Harn- und Sexualorgane überwiesen. Da diese negativ ausfiel, erschien eine Untersuchung des Magendarmtraktus angebracht. Eine Serie von Platten zeigte, dass die Kappe beinahe zur Unkenntlichkeit zusammengeschrumpft war, dass die duodenalen und gastrischen Konturen des Sphinkters beide unregelmässig waren, und dass ferner das äusserste pylorische Ende des Magens sich nicht in normaler Weise ausdehnte und zusammenzog. Trotzdem die klinische

Geschichte deutlich auf eine Nierenläsion hinwies, hatte der Chirurg genügend Zutrauen zu dieser Untersuchungsmethode, um die Röntgenogramme sorgfältig mit mir durchzustudieren. Dieses Vertrauen wurde belohnt durch die Entdeckung von Cholezystitis mit Gallensteinen und Verwachsungen an der Pars pylorica.

Figg. 24 und 25 (Taf. VI) zeigen die Entwicklung von Adhäsionen am Pylorus während einer einjährigen Beobachtung. Bei der ersten Untersuchung bestanden die einzigen Anzeichen für Adhäsionen in der zackigen, erweiterten Oberfläche des Sphinkters und einer Einbuchtung an der kleinen Kurvatur des Magens, nahe dem Pylorus. Für einen chirurgischen Eingriff waren diese Anzeichen nicht genügend, zumal keine pylorische Obstruktion oder prognathe Erweiterung vorlag. Der Fall wurde ein Jahr lang beobachtet, während welcher Zeit sich die Symptome vermehrten. Dann wurde wieder eine Serie von Aufnahmen gemacht. Der Raum zwischen Kappe und Magen, d. h. der Sphinkter, hatte sich von $^1/_2$ cm auf $3^1/_2$ an der grossen, und auf 2 cm an der kleinen Kurvatur vergrössert. Die Rugae im ergriffenen Gebiete sind ungewöhnlich deutlich sichtbar und verlaufen in schräger Richtung. Die Kappe war von unten her verengert und nur halb so hoch, als in der ersten Aufnahme; die Pars pylorica war erweitert und hatte das Aussehen der prognathen Kinnlade beim Bullenbeisser. Diese Art der Erweiterung wies auf pylorische Obstruktion hin, aber nicht auf Atonie, wie es in den „Archives of the Roentgen Ray", Oktober 1912, besprochen ist. Da der Kranke sich bis heute noch nicht zur Operation entschlossen hat, kann dieser Fall nicht als erwiesen veröffentlicht werden. Trotzdem dient er dazu, das Wachstum der Adhäsionen zu veranschaulichen.

Fig. 26 (Taf. VI) zeigt die Kappe in falschen Stellungen. Anstatt dass die Kappe in der gewöhnlichen Weise über dem Pylorus sitzt, kann sie entweder auf die rechte Seite oder auf die linke Seite gerückt sein; den letzteren Fall zeigt Fig. 25 (Taf. VI). Bei diesen Fällen wird das Lumen des Sphinkters durch Gallenblasenadhäsionen nach rechts gedrängt, während die Kappe durch das Gekröse nahe an der Mittellinie erhalten wird. Manchmal ist die anormale Lage (Winkelstellung) der Kappe mit Pförtnerkrampf verbunden. Bei solchen Fällen erscheint der Sphinkter auf einem grossen Teil der Platten viel grösser als im normalen Zustand, aber auf einer oder zwei Platten ist ein vollkommen normaler Sphinkter ersichtlich. Alle Kranken, bei denen eine typische Verrückung der Kappe wahrgenommen wurde, zeigten hochgradig neurotische Symptome. Die Mehrzahl von ihnen war so nervös und hysterisch, dass die Röntgenuntersuchungen nur mit grosser Schwierigkeit vorgenommen werden konnten. Die Neurologen haben bereits eine Verbindung zwischen gastrischen Läsionen und diesen neurotischen Zu-



ständen festgestellt, und es ist versucht worden, die Symptome der Erweiterung oder dem Vorfall des Magens zuzuschreiben. Bei den meisten solcher Fälle ist jedoch weder Erweiterung noch Vorfall vorhanden, der Magen ist vielmehr dicht gegen die innere Oberfläche der Leber gedrückt. Da keiner dieser Fälle zur Operation gekommen ist, kann ich nicht feststellen, worauf diese Winkelstellung zurückzuführen ist, und ob die psychischen Symptome durch Beseitigung der Adhäsionen, oder Gastroenterostomie zu beheben sind. In vielen schweren neurotischen Fällen mit dieser Läsion halte ich chirurgische Eingriffe für berechtigt.

Fig. 27 (Taf. VI) zeigt Adhäsionen an einer Seite der Kappe. Häufige Uebereinstimmung der zentralen Lage des Sphinkterlumens kennzeichnet das Verhältnis des Sphinkters zur Kappe und Pars pylorica. Das Lumen selbst ändert niemals seine Lage; wenn aber eine Hälfte der Kappe verengert ist, kann das Lumen in einer Ecke in die Kappe dringen, anstatt von der Mitte am Boden der Kappe. Die Einbuchtung an der kleinen Kurvatur des Magens, in der Nähe des Sphincter pylori, in diesem Falle deutlich sichtbar, kommt so oft zur Beobachtung in Fällen mit keinen anderen Anzeichen für Adhäsionen, dass ich vorläufig nicht behaupten möchte, dass dies allein schon von pathologischer Bedeutung ist. Ich glaube, dass in manchen Fällen die kleine Kurvatur sich infolge des gastro-hepatischen Ligaments nicht in gleichem Masse mit der grossen Kurvatur ausdehnen konnte, wodurch dann die Einbuchtung entsteht. Es braucht sich deshalb nur um eine anatomische Anomalie bei gewissen Fällen zu handeln. Bei obigem Fall wurde durch die Operation festgestellt, dass die Kontraktion der Kappe einem Duodenalgeschwür an der rechten Seite der Kappe zuzuschreiben war.

Fig. 28 (Taf. VI) veranschaulicht den nahen Zusammenhang zwischen Gallensteinen und der Pars pylorica. Die Einbuchtung auf der rechten Seite der Kappe rührt jedoch eher vom Druck vom zweiten Teil des Duodenums her als von Verwachsungen durch Gallenblaseninfektion. Die Unterscheidung der Gallensteine von Nierensteinen und anderen kalkartigen Körpern ist in allerjüngster Zeit sehr genau beschrieben worden von Thurston Holland (Archives of the Roentgen Ray, März 1913), dessen ausführliche Darstellung jedoch gerade den Punkt vermissen lässt, den ich als den allerwichtigsten betrachte, nämlich dass sich Gallensteine dadurch von Nierensteinen unterscheiden lassen, dass erstere viel deutlicher zu sehen sind, wenn die Platte der Bauchseite anstatt der Rückenseite des Kranken aufliegt. Auf diese Weise erscheinen die Gallensteine kleiner und scharf umrissen, während bei Nierensteinen das Gegenteil der Fall ist. Das ringartige Aussehen der Schatten deutet ebenfalls auf Gallensteine. Bei Anwendung einer sehr weichen Röhre, des Verstärkungsschirms und verhältnismässig langer Bestrahlung können



Gallensteine in einer genügenden Anzahl von Fällen entdeckt werden, um diese Untersuchung zu rechtfertigen. Wenn aber kein Schatten vorhanden ist, berechtigt dies nicht zur negativen Diagnose. Keinesfalls dürfen solche negativen Befunde den Chirurgen von der Operation wegen Gallensteine abhalten, vorausgesetzt, dass die klinische Geschichte auf dieselben hinweist. In allen verdächtigen Gallensteinfällen sollte eine Serienuntersuchung des Magens gemacht werden, weil Cholezystitis eine häufige Begleiterscheinung der Steine ist und gewöhnlich radiographisch gezeigt werden kann. Adhäsionen am Magen oder an der Kappe, in der in Fig. 23 (Taf. V) veranschaulichten Art, sind die Folgen dieses Zustandes.

Fig. 29 (Taf. VI) zeigt eine Anhäufung von Wismut in der Kappe, längere Zeit nachdem der Magen, das Duodenum und selbst das Jejunum schon frei davon sind. Der Kopf der Wismutsäule liegt in diesem Falle an der Milzflexur, und das Querkolon, im unteren Teile der Abbildung sichtbar, ist gut ausgedehnt. Diese Wismutanhäufung in der Kappe ist häufig beobachtet und für eine solche an der Oberfläche eines Geschwürs gehalten worden. Es kann sein, dass eine derartige Wismutanhäufung in der Kappe eine Läsion, vielleicht Verwachsungen, bedeutet, oder eine akute Winkelbildung zwischen der Kappe und dem zweiten Teil des Duodenums. Dieses Röntgenogramm ist hauptsächlich wichtig zur Veranschaulichung der Aehnlichkeit dieses Schattens mit solchen, die als gastrische Geschwüre veröffentlicht worden sind.

Dieser Artikel ist das Ergebnis des Studiums von 466 Fällen, und zwar gründete sich die Diagnose in keinem einzigen derselben auf weniger als 24 Aufnahmen. Bei zahlreichen frühen oder Grenzfällen wurden 48 oder sogar 72 Röntgenbilder angefertigt und gesondert sowohl als im ganzen studiert. Auf Grund solcher Untersuchungen stellte ich entweder positive oder negative Diagnosen von Krebs (oder ein sofortiges operatives Eingreifen erfordernden Läsion, deren bösartige oder gutartige Natur sich nur durch mikroskopische Untersuchung entscheiden liess). Diesen Fällen ist durch Anfrage bei dem behandelnden Arzt oder beim Kranken selbst alle drei Monate nachgeforscht worden, und, soweit ich zu ermitteln imstande bin, ist die Röntgendiagnose, ob positiv oder negativ, in keinem einzigen Fall bei der Operation oder Autopsie als irrtümlich erkannt worden. In Fällen mit bestimmten röntgenologischen Anzeichen einer Magen- oder Duodenalläsion, ohne erwiesene Malignität (Klasse 3, radiographische Indikationen für operatives Einschreiten) stimmten die Operationsbefunde in nur drei Fällen nicht mit den röntgenologischen Befunden überein.

Zum Schlusse dieses Beitrags muss ganz besonderer Nachdruck auf den Punkt gelegt werden, dass Versuche mit der Anwendung dieser diagnostischen Methode ohne Anfertigen der vorgeschriebenen Anzahl



von Röntgenogrammen zu Fehlern und Irrtümern führen müssen, die den Berichterstatter und indirekt diese Untersuchungsmethode zu diskreditieren geeignet sind.

Zusammenfassung.

Die wichtigen Punkte dieses Artikels sind kurzgefasst wie folgt:

1. Die Genauigkeit und weite Anwendbarkeit dieser Untersuchungsmethode.

2. Anerkennung der Verdienste von Kästle, Rieder und Rosenthal um die Einführung der Bioröntgenographie.

3. Der relative diagnostische Wert der Bioröntgenographie und der Serien-Röntgenographie.

4. Die komplizierten motorischen Vorgänge, mit Beschreibung der Systole und Diastole und des gastrischen Zyklus.

5. Der Wert der Buttermilch oder einer anderen Flüssigkeit zur Wismutsuspension, für die Erleichterung der Differentialdiagnose.

6. Der Wert einer wirklichen Mahlzeit, sofort nach der Wismutmahlzeit, zur Feststellung der motorischen Funktion.

7. Der relative Wert der Fluorskopie und Serien-Röntgenographie.

8. Die „Kappe" und die Gründe dafür, dieselbe eher für einen Teil des Magens als des Duodenums anzusehen.

9. Die Wichtigkeit der radiographischen Erscheinung der Kappe, für die Diagnose von Gastroduodenal- und Gallenblasenläsionen.

10. Eine Beschreibung der Sphincter pylori und seiner Funktion.

11. Gastrische Retention, bei offenem Sphinkter.

12. Die Art der Ausleerung des absteigenden und unteren horizontalen Duodenalteils.

13. Künstliche Aufblähung des Duodenums.

14. Der Wert einer negativen Diagnose auf Krebs oder verhärtetes Ulkus.

15. Unterscheidungsmerkmale zwischen bösartigen und nicht bösartigen Gastroduodenalläsionen.

16. Fältelung der Mukosa und Submukosa, mit Unterscheidungsmerkmalen von Adhäsionen.

17. Verhärtetes Ulkus, das bösartig oder nicht bösartig sein kann, aber als bösartig gelten sollte, bis seine Gutartigkeit erwiesen ist.

18. Radiographische Indikationen für operative Eingriffe.

19. Einzelne Fälle zur Veranschaulichung folgender Zustände:
   Motorische Vorgänge am Magen.
   Verschiedene Formen der Kappe.
   Funktionelle und künstliche Duodenaldilatation.
   Fältelung der Schleimhaut.
   Unoperierbare und operierbare Karzinome.
   Verhärtetes Ulkus.

Magen- und Duodenalgeschwüre.
Sanduhrmagen.
Gallenblasen-Infektion, mit und ohne Steine.
Pylorus-Verwachsungen aus unbekannter Ursache.
Fortschreitende Verwachsungen.
Winkelstellung der Kappe.
Gallensteine und ihre Unterscheidung von Nierensteinen.

20. Die Mahnung bei der Aufnahme der Serien-Röntgentechnik weder an der Zahl der verwendeten Platten, noch an der ihrem Studium gewidmeten Zeit zu sparen!



XXI.

Aus der I. medizin. Abteilung (Prof. Dr. L. Kuttner) und der chemischen Abteilung (Prof. Dr. W. Löb) des Rudolf Virchow-Krankenhauses zu Berlin.

In welcher Weise wirken Diätkuren auf das Verhalten des Blutzuckers bei Diabetikern?

Von

Dr. **L. Wolf** und Dr. **S. Gutmann.**

Bei der Beurteilung des Diabetes mellitus ist im Laufe der letzten Jahre mehr und mehr die klinische Bedeutung des Blutzuckergehaltes in den Vordergrund getreten.

Liefmann und Stern stellten die von sämtlichen Nachuntersuchern im wesentlichen bestätigten Normalwerte des Blutzuckers (0,065—0,105) fest und konstatierten die Erhöhung dieser Werte bei Diabetes, Pneumonie sowie den Einfluss der Dauer des Diabetes auf die äussere Toleranz.

Hollinger fand Blutzuckererhöhungen bei 24 Patienten mit verschiedenen fieberhaften Erkrankungen.

E. Neubauer bestimmte, was in vereinzelten Fällen bereits Liefmann und Stern getan hatten, den Blutzuckergehalt bei Hochdrucknephritis und bei mit dieser Erkrankung kompliziertem Diabetes mellitus.

Weiland überzeugte sich, dass es möglich sei, die gesteigerten Blutzuckerwerte bei leichten Diabetikern auf die Norm herabzudrücken.

Tachau studierte die alimentäre Hyperglykämie nach Kohlehydratzufuhr und die charakteristischen Abweichungen derartiger diabetischer Hyperglykämien von denjenigen Gesunder.

Nach diesen und anderen Arbeiten besteht kein Zweifel mehr daran, dass der Blutzucker bei Diabetikern sich in seiner prozentualen Höhe und in seinem Verhalten gegenüber alimentären Einflüssen von dem Gesunder unterscheidet. Die diagnostische Bedeutung der Blutzuckerbestimmung beruht darauf, dass wir mit Hilfe derselben die Ueberladung des Blutes und wohl auch des Gesamtorganismus mit Zucker messen können, während uns die Harnzuckerbefunde lediglich den durch den Diabetes verursachten Verlust an Nährstoffen anzeigen.

So zahlreich die Arbeiten auch sind, die über den Blutzuckergehalt Diabeteskranker veröffentlicht worden sind, so liegen doch nur spärliche systematische Untersuchungen darüber vor, in welcher Weise der Blutzucker bei Diabetikern durch Diätkuren in den einzelnen Etappen der

Behandlung verändert wird, ob die verschiedenen Fälle in verschiedener Weise darauf reagieren, wie sich zu dem Schwanken des Blutzuckers der übrige klinische Verlauf verhält und ob und in welcher Weise die Resultate der Blutzuckeruntersuchungen die Therapie beeinflussen können.

Um diese Fragen beantworten zu können, haben wir das Verhalten des Blutzuckers von Diabetikern während diätetischer Kuren beobachtet und an 35 Patienten fortlaufende Blutzuckerkontrollen angestellt.

Die Methodik unserer Untersuchungen war folgende:

Wie die Untersuchungen über alimentäre Hyperglykämie gezeigt haben, reagieren Diabetiker auf Nahrungszufuhr mit erheblichen Schwankungen ihres Blutzuckerspiegels. Wie diese Schwankungen im einzelnen verlaufen, ist noch nicht geklärt. Die konstantesten Werte werden des Morgens bei nüchternen Patienten gefunden. Es ist also, wie Tachau erst kürzlich mit Recht hervorhob, unbedingt erforderlich, zur Beurteilung der Hyperglykämie und ihres Verhaltens nur morgens von nüchternen Patienten entnommene Blutproben zu verwenden.

Es sei hier gleich im voraus betont, dass wir bei dieser Versuchsanordnung von den unruhigen Oszillationen des Blutzuckers, die Bang mit seiner neuen Mikromethode beobachtet hat, nichts sehen konnten. Im Gegenteil zeigte der Blutzuckergehalt eine viel grössere Konstanz als der Harnzucker.

Durch Punktion der Vena cubitalis wurden morgens den nüchternen Patienten 40—50 ccm Blut entnommen und mit Fluornatrium defibriniert. Das Gesamtblut (25 ccm) wurde sofort nach Schenk mit Sublimat und Salzsäure enteiweisst und die Fällung 24 Stunden im Eisschrank stehen gelassen. Hierauf wurde die Fällung abfiltriert, das Quecksilber mit Schwefelwasserstoff und letzterer wieder mittels Durchleiten von Luft entfernt. Von diesem Filtrate wurden 25 ccm oder bei kleinen Blutzuckermengen 50 ccm, die in schwach essigsaurer Lösung auf 25 ccm auf dem Wasserbade eingeengt waren, nach der Bertrandschen Methode bestimmt. Zur Titration wurde $^1/_{20}$ Normal-Permanganatlösung benutzt, die den Vorzug grösserer Verdünnung bietet.

Zahlreiche Untersuchungen ergaben, dass man bei Verwendung des unkonzentrierten Filtrates dieselben Werte erhält wie bei der Einengung einer grösseren Filtratmenge. Ebenso ergaben zahlreiche Doppelbestimmungen eine vortreffliche Uebereinstimmung der Resultate, die in der dritten Dezimalstelle nur geringe Schwankungen zeigten.

Zum Vergleich wurden wiederholt die Enteiweissungsmethoden von Michaelis und Rona und von Schenk gleichzeitig angewandt, die Resultate beider Methoden stimmten sehr gut überein. Ebenso ergaben früher von Tachau und Gutmann ausgeführte Vergleichsbestimmungen mit der Tachauschen und der Bertrandschen Methode gute Uebereinstimmung.

Zunächst wurde der Blutzuckergehalt nach gemischter Kost, in der den Patienten keinerlei Einschränkung auferlegt wurde, untersucht und dann in möglichst gleichen Abständen (1—2 wöchentlich) im Anschluss an die verschiedenen Diätformen.

Es zeigte sich nun, dass die nach gemischter Kost gewonnenen Blutzuckerwerte keinerlei Rückschluss auf die Schwere des Diabetes zuliessen, da häufig gutartige Diabetesfälle dabei höheren Blutzuckergehalt aufwiesen als Fälle, die durch das weitere Verhalten des Blutzuckers und den klinischen Verlauf als schwere zu bezeichnen sind.

Bei allen von uns untersuchten, nicht mit Nephritis komplizierten Fällen liess sich durch kohlehydratfreie Diät der Blutzuckergehalt herabdrücken, die Schwere des Falles äusserte sich aber meist ziemlich deutlich in dem mehr oder weniger starken prozentischen Abfall des Zuckerspiegels (vgl. Tabellen 1—12).

Bei 4 Fällen von leichtem Diabetes gelang die Herabsetzung des Blutzuckers zur Norm (vgl. Tabelle 1—3).

Zwei Faktoren waren bei allen unkomplizierten Diabetesfällen für das Sinken des Blutzuckerspiegels in verschiedenem Grade massgebend, nämlich die Länge der Kur und die Höhe der Kohlehydratzulagen. Von überwiegender Bedeutung war bei den leichtesten Fällen (Tabelle 1—3) unserer Beobachtung die Dauer der Kur. Trotz beträchtlicher Kohlehydratzulagen (bis zu 200 g Weissbrot) konnten wir bei den oben angeführten Fällen ein weiteres Herabsinken des Blutzuckerspiegels beobachten, solange sich die Menge der verabreichten Kohlehydrate unter der jeweiligen Toleranzgrenze hielt.

Tabelle 1.

B., 37 J., Beamter. Diabetes seit 2 Monaten bekannt. Noch keine Kur durchgeführt. Kommt ins Krankenhaus wegen nervöser Beschwerden (Mattigkeit, Schlaflosigkeit, Pruritus).

Datum	Kohlehydratzufuhr	Eiweisszufuhr	Harnzucker	Azidosis	Blutzucker
1. 2. 13	Gemischte Kost				
2. 2.	do.		1,14 pCt. 16,0 g	—	
3. 2.	do.		1,04 „ 9,4 „	—	
	Strenge Diät				
4. 2.	0	160 g	0	—	**0,156** pCt.
5. 2.	0	do.	0	—	
6. 2.	0	do.	0	—	
7. 2.	0	do.	0	—	
8. 2.	0	do.	0	—	
9. 2.	0	do.	0	+	
10. 2.	0	do.	0	+	
11. 2.	0	do.	0	+	
12. 2.	30 g Weissbrot	do.	0	+	**0,102** pCt.
13. 2.	30 „ „	do.	0	+	
14. 2.	50 „ „	do.	0	+	
15. 2.	50 „ „	do.	0	+	
16. 2.	60 „ „	do.	0	+	
17. 2.	60 „ „	do.	0	+	



Datum	Kohlehydrat-zufuhr	Eiweisszufuhr	Harnzucker	Azidosis	Blutzucker
18. 2. 13	70 g Weissbrot	160 g	0	—	
19. 2.	80 „ „	do.	0	—	
20. 2.	80 „ „	do.	0	—	
21. 2.	90 „ „	do.	0	—	**0,117** pCt.
22. 2.	90 „ „	do.	0	—	
23. 2.	90 „ „	do.	0	—	
24. 2.	0	do.	0	—	
25. 2.	0	do.	0	—	
26. 2.	0	do.	0	—	
27. 2.	0	do.	0	—	
28. 2.	0	do.	0	—	
1. 3. 13	0	do.	0	—	
2. 3.	0	do.	0	—	
3. 3.	0	do.	0	—	
4. 3.	50 g Weissbrot	do.	0	—	**0,060** pCt.
5. 3.	80 „ „	do.	0	—	
6. 3.	100 „ „	do.	0	—	
7. 3.	120 „ „	do.	0	—	
8. 3.	120 „ „	do.	0	—	
9. 3.	120 „ „	do.	0	—	
10. 3.	140 „ „	do.	0	—	
11. 3.	140 „ „	do.	0	—	
12. 3.	150 „ „	do.	0	—	
13. 3.	150 „ „	do.	0	—	
14. 3.	150 „ „	do.	0	—	
15. 3.	175 „ „	do.	0	—	**0,084** pCt.

Die Toleranz betrug nach der Kur 200—230 g Weissbrot.

Während der 6 Wochen hat sich das Befinden des Patienten ständig gebessert, so dass er bereits während der letzten Hälfte seiner Kur völlig beschwerdenfrei war.

Der Blutzucker, der schon nach gemischter Kost nicht stark erhöht war, sank nach einer Woche strenger Diät auf einen auf der oberen Grenze der Norm befindlichen Wert. Nach 8 Tagen mit Kohlehydratzulagen deutlicher Anstieg zu pathologischer Höhe. Nach einer weiteren Woche strenger Diät Herabsinken auf einen selbst für normale Fälle niedrigen Wert und nach 10 Tagen mit Kohlehydratzulagen, die schliesslich das Doppelte der früheren betrugen, ein innerhalb völlig normaler Grenzen befindlicher Blutzuckerspiegel.

Tabelle 2.

H., 56 J., Schlosser. Diabetes vor einigen Wochen erkannt. Noch keine Diätkuren durchgeführt.

Datum	Kohlehydrat-zufuhr	Eiweisszufuhr	Harnzucker		Azidosis	Blutzucker
29. 10. 12	0	120 g	0		+	
30. 10.	80 g Weissbrot	do.	0		+	
1. 11. 12	120 „ „	do.	0		+	
2. 11.	120 „ „	do.	0,36 pCt.	7,9 g	—	**0,16** pCt.[1])
3. 11.	120 „ „	do.	0,24 „	6,2 „	—	
4. 11.	120 „ „	do.	0,44 „	10,0 „	—	

1) Toleranzgrenze!



Datum	Kohlehydrat-zufuhr	Eiweisszufuhr	Harnzucker	Azidosis	Blutzucker
5. 11. 12	0	120 g	0	—	
6. 11.	0	do.	0	+	
7. 11.	0	do.	0	—	
8. 11.	0	do.	0	—	
9. 11.	0	do.	0	+	
10. 11.	0	do.	0	+	
11. 11.	0	do.	0	+	
12. 11.	50 g Weissbrot	do.	0	+	**0,086** pCt.
13. 11.	100 „ „	do.	0	—	
14. 11.	100 „ „	do.	0	—	
15. 11.	100 „ „	do.	0	—	
16. 11.	120 „ „	do.	0	—	
17. 11.	150 „ „	do.	0	—	
18. 11.	150 „ „	do.	0	—	
19. 11.	200 „ „	do.	0	—	**0,080** pCt.
20. 11.	200 „ „	do.	0	—	
21. 11.	200 „ „	do.	0	—	

Die Toleranzgrenze dieses Falles lag dicht unter 120 g Weissbrot vor der Kur. Nach einer Woche strenger Diät befand sich der Blutzuckerspiegel innerhalb völlig normaler Grenzen. Nach einer weiteren Woche mit Kohlehydratzulagen, welche die frühere Toleranzgrenze erheblich überschritten, zeigte es sich, dass die äussere Toleranz bedeutend gestiegen war (auf über 200 g Weissbrot) und der Blutzuckerspiegel war trotz der beträchtlichen Belastung des Kohlehydratstoffwechsels noch weiter herabgesunken.

Tabelle 3.

L., 50 J., Bügler. Seit 4 Jahren Diabetes bekannt. Wiederholt in Krankenhäusern Diätkuren durchgeführt.

Datum	Kohlehydrat-zufuhr	Eiweisszufuhr	Harnzucker	Azidosis	Blutzucker
6. 12. 12	Gemischte Kost		3,9 pCt. 100 g	—	
7. 12.	do.		3,88 „ 110 „	—	
8. 12.	do.		5,2 „ 182 „	—	
9. 12.					**0,292** pCt.
Unterbrechung der Krankenhausbehandlung bis zum 12. 2. 13					
12. 2. 13	Gemischte Kost		5,24 pCt. 105 g	—	
	Strenge Diät				
13. 2.	0	ca. 160 g	0,7 „ 17 „	—	
14. 2.	0	do.	0	—	
15. 2.	0	do.	0	—	
16. 2.	0	do.	0	—	
17. 2.	0	do.	0	—	
18. 2.	0	do.	0	—	
19. 2.	0	do.	0	—	
20. 2.	0	do.	0	—	
21. 2.	0	do.	0	—	
22. 2.	0	do.	0	—	
23. 2.	0	do.	0	—	
24. 2.	0	do.	0	—	
25. 2.	0	do.	0	—	
26. 2.	0	do,	0	—	

Datum	Kohlehydrat-zufuhr	Eiweisszufuhr	Harnzucker	Azidosis	Blutzucker
27. 2. 13	0	ca. 160 g	0	—	
28. 2.	0	do.	0	—	
1. 3. 13	0	do.	0	—	
2. 3.	0	do.	0	—	
3. 3.	0	do.	0	—	
4. 3.	0	do.	0	—	
5. 3.	0	do.	0	—	
6. 3.	0	do.	0	—	
7. 3.	0	do.	0	—	
8. 3.	0	do.	0	—	
9. 3.	0	do.	0	—	
10. 3.	0	do.	0	—	
11. 3.	0	do.	0	—	
12. 3.	0	do.	0	—	**0,107** pCt.
13. 3.	40 g Weissbrot	do.	0	—	
14. 3.	30 „ „	do.	0	—	
15. 3.	30 „ „	do.	0	—	
16. 3.	50 „ „	do.	0	—	
17. 3.	50 „ „	do.	0	—	
18. 3.	60 „ „	do.	0	—	
19. 3.	60 „ „	do.	0	—	
20. 3.	80 „ „	do.	0	—	
21. 3.	100 „ „	do.	0	—	
22. 3.	100 „ „	do.	0	—	
23. 3.	100 „ „	do.	0	—	
24. 3.	120 „ „	do.	0	—	
25. 3.	120 „ „	do.	0	—	
26. 3.	120 „ „	do.	0	—	
27. 3.	120 „ „	do.	0	—	
28. 3.	140 „ „	do.	0	—	**0,129** pCt.
29. 3.	140 „ „	do.	0	—	
30. 3.	140 „ „	do.	0	—	
31. 3.	140 „ „	do.	0	—	
1. 4. 13	160 „ „	do.	0	—	
2. 4.	180 „ „	do.	0	—	
3. 4.	180 „ „	do.	0	—	
4. 4.	180 „ „	do.	0	—	
5. 4.	180 „ „	do.	0	—	
6. 4.	180 „ „	do.	0	—	
7. 4.	180 „ „	do.	0	—	
8. 4.	200 „ „	do.	0	—	
9. 4.	200 „ „	do.	0	—	
10. 4.	200 „ „	do.	0	—	
11. 4.	200 „ „	do.	0	—	
12. 4.	200 „ „	do.	0	—	
13. 4.	200 „ „	do.	0	—	
14. 4.	200 „ „	do.	0	—	
15. 4.	200 „ „	do.	0	—	**0,102** pCt.

Die Toleranz betrug am Ende der Kur 220—250 g Weissbrot.

Auch hier gelang es also, den ursprünglich bei gemischter Kost ziemlich hoch liegenden Blutzuckerspiegel schliesslich auf einen auf der oberen Grenze der Norm befindlichen Wert herabzudrücken. Ein Vergleich zwischen den am 12. 3. 13 und am 15. 4. 13 gefundenen Werten zeigt, dass auch in diesem Falle die Dauer der Kur sich wichtiger erwies als die Höhe der Kohlehydratzulage.



Je mehr die Fälle sich dem Typus des mittleren Diabetes näherten — es gibt natürlich unzählige Uebergänge —, umso deutlicher reagierten sie auf Kohlehydratzulagen mit Steigerungen des Blutzuckergehaltes. Es war uns also bei 25, nicht mit Nephritis komplizierten Diabetesfällen nicht möglich, normale Blutzuckerwerte zu erzielen. Im Gegenteil stellten sich die mittleren und die schweren Fälle gewöhnlich nach einiger Zeit auf ein bestimmtes Blutzuckerniveau ein, das oberhalb der normalen Breite lag und mit ziemlicher Beständigkeit auch rigorosen Eingriffen gegenüber eingehalten wurde (vgl. Tabelle 4—8). Man ersieht aus diesen Tabellen, dass die Höhe dieses Blutzuckerniveaus im allgemeinen von der Schwere der Erkrankung abhängig war, indem die schweren Fälle höhere Werte einhielten als die leichteren. Es ist wohl selbstverständlich, dass dies Niveau nie eine mathematisch feste Grösse bildete, sondern im Laufe der Monate stets noch leise Schwankungen nach oben und unten zeigte.

Tabelle 4.

M., 49 J., Schlosser. Diabetes seit 2 Jahren bekannt. Bisher eine Diätkur durchgeführt.

Datum	Kohlehydrat-zufuhr	Eiweisszufuhr	Harnzucker	Azidosis	Blutzucker
31. 1. 13	Gemischte Kost		7,8 pCt. 62,4 g	—	
1. 2. 13	do.		7,6 „ 121,6 „	—	
2. 2.	do.		6,7 „ 194,3 „	—	
	Strenge Diät				
3. 2.	0	ca. 160 g	2,06 „ 32,9 „	—	**0,314** pCt.
4. 2.	0	do.	0,6 „ 16,8 „	—	
5. 2.	0	do.	0,2 „ 3,6 „	—	
6. 2.	0	do.	0,12 „ 4,1 „	—	
7. 2.	0	do.	0	+	
8. 2.	0	do.	0	+	
9. 2.	0	do.	0	+	
10. 2.	0	do.	0	+	
11. 2.	0	do.	0	+	
12. 2.	30 g Weissbrot	do.	0	+	**0,127** pCt.
13. 2.	30 „ „	do.	0	—	
14. 2.	50 „ „	do.	0	—	
15. 2.	60 „ „	do.	0	—	
16. 2.	60 „ „	do.	0	—	
17. 2.	60 „ „	do.	0	—	
18. 2.	70 „ „	do.	0	—	
19. 2.	70 „ „	do.	0	—	
20. 2.	80 „ „	do.	0	—	
21. 2.	90 „ „	do.	0	—	**0,157** pCt.
22. 2.	90 „ „	do.	0	—	
23. 2.	90 „ „	do.	0	—	
24. 2.	0	do.	0	—	
25. 2.	0	do.	0	—	
26. 2.	0	do.	0	—	
27. 2.	0	do.	0	—	
28. 2.	0	do.	0	—	
1. 3. 13	0	do.	0	—	
2. 3.	0	do.	0	—	
3. 3.	0	do.	0	—	
4. 3.	50 g Weissbrot	do.	0	—	**0,129** pCt.



Die Toleranz dieses Falles betrug nach der Kur 120—150 g Weissbrot.

Nach der üblichen Einteilung gehört dieser Fall der mittelschweren Form an, da er nach Einführung kohlehydratfreier Ernährung erst am fünften Tage zuckerfrei wurde.

Auch das Verhalten des Blutzuckers unterscheidet sich hier in einem wichtigen Punkte von den früheren Fällen. Nach den ersten 3 Tabellen, welche entsprechend den Perioden mit Kohlehydratzulagen und den kohlehydratfreien Perioden ein treppenförmiges aber ständiges Absinken des Blutzuckergehalts zeigten, hätte man nach der zweiten kohlehydratfreien Periode einen niedrigeren Wert als nach der ersten erwarten müssen. Trotzdem war er am 4. 3. 13 genau auf derselben Höhe wie am 12. 2. 13, der Blutzucker hielt sich also auf einem oberhalb der Norm liegenden Niveau.

Noch deutlicher zeigte sich dies Verhalten bei dem folgenden Fall.

Tabelle 5.

R., 16 J., Arbeiter. Diabetes seit 2 Monaten bekannt. Noch keine Kuren durchgeführt. Abgemagerter und entkräfteter Patient.

Datum	Kohlehydrat-zufuhr	Eiweisszufuhr	Harnzucker	Azidosis	Blutzucker
12. 2. 13	Gemischte Kost		7,48 pCt. 276,8 g	+	
	Strenge Diät				
13. 2.	0	ca. 160 g	0,36 „ 9,36 „	++	**0,278** pCt.
14. 2.	0	do.	1,04 „ 44,7 „	++	
15. 2.	0	do.	1,0 „ 40,0 „	++	
16. 2.	0	do.	0,42 „ 20,2 „	+	
17. 2.	0	do.	0,52 „ 25,5 „	+	
18. 2.	0	do.	1,43 „ 53,0 „	+	
19. 2.	0	do.	0,56 „ 17,9 „	+	
20. 2.	0	do.	0,56 „ 17,9 „	+	
21. 2.	0	do.	0,48 „ 31,7 „	+	**0,208** pCt.
22. 2.	0	do.	0,12 „ 6,6 „	+	
23. 2.	0	do.	0,66 „ 31,7 „	+	
24. 2.	0	do.	0,4 „ 17,6 „	+	
25. 2.	0	do.	0,16 „ 5,8 „	+	
26. 2.	0	do,	0,12 „ 6,0 „	+	
27. 2.	0	do.	0,08 „ 3,7 „	+	
28. 2.	0	do.	0	+	
1. 3. 13	0	do.	0	+	
2. 3.	0	do.	0	+	
3. 3.	0	do.	0	+	**0,121** pCt.
4. 3.	0	do.	0	+	
5. 3.	0	do.	0	—	
6. 3.	0	do.	0	—	
7. 3.	0	do.	0	—	
8. 3.	0	do.	0	—	
9. 3.	0	do.	0	—	
10. 3.	0	do.	0	—	
11. 3.[1]	0	do.	0,16 pCt. 5,9 g	—	
12. 3.[1]	0	do.	0,3 „ 9,0 „	+	
13. 3.	0	do.	0,54 „ 14,6 „	+	
14. 3.	0	do.	0	—	
15. 3.	0	do.	0	—	

1) Diätfehler!



Datum	Kohlehydrat-zufuhr	Eiweisszufuhr	Harnzucker	Azidosis	Blutzucker
	Gemüse-Fettag				
16. 3. 13	34 g	ca. 80 g	0	—	
	Strenge Diät				
17. 3.	0	ca. 160 g	0	—	
18. 3.	0	do.	0	—	
19. 3.	0	do.	0	—	
	Gemüse-Fettage				
20. 3.	34 g	ca. 80 g	0	—	
21. 3.	do.	do.	0	—	
	Strenge Diät				
22. 3.	20 g Weissbrot	ca. 160 g	0	—	**0,114** pCt.
23. 3.	50 „ „	do.	0	—	
24. 3.	50 „ „	do.	0,3 pCt. 9,3 g	—	
25. 3.	50 „ „	do.	1,26 „ 27,7 „	—	
26. 3.	30 „ „	do.	0,3 „ 6,0 „	—	
27. 3.	0	do.	0	—	
28. 3.	0	do.	0	—	
29. 3.	0	do.	0	—	
30. 3.	20 g Weissbrot	do.	0	—	
31. 3.	20 „ „	do.	0	—	
1. 4. 13	20 „ „	do.	0	—	
2. 4.	20 „ „	do.	0	—	
3. 4.	20 „ „	do.	0	—	
4. 4.	20 „ „	do.	0	—	
5. 4.	20 „ „	do.	0	—	
6. 4.	20 „ „	do.	0	—	
7. 4.	30 „ „	do.	0,48 pCt. 5,8 g	—	**0,138** pCt.
8. 4.	10 „ „	do.	0,28 „ 7,1 „	—	
9. 4.	0	do.	0	—	
10. 4.	0	do.	0	—	
11. 4.	0	do.	0	—	
12. 4.	0	do.	0	—	
13. 4.	0	do.	0	—	
	Gemüse-Fettage		0	—	
14. 4.	34 g	ca. 80 g	0	—	
15. 4.	do.	do.	0	—	
	Strenge Diät				
16. 4.	0	ca. 160 g	0	—	
17. 4.	0	do.	0	—	
18. 4.	0	do.	Spur	+	
19. 4.	0	do.	do.	+	
20. 4.	0	do.	0	—	
	Gemüse-Fettage				
21. 4.	34 g	ca. 80 g	0	—	
22. 4.	do.	do.	0	—	
	Strenge Diät				
23. 4.	0	ca. 160 g	0	—	
24. 4.	0	do.	0	—	
25. 4.	0	do.	0	—	
26. 4.	0	do.	0	—	**0,126** pCt.

Die Toleranzgrenze betrug hier 20—30 g Weissbrot.

Dieser Fall war bereits erheblich schwerer. Trotz 10 wöchentlicher Diätkur war es nicht möglich, den Blutzucker auf die Norm herabzudrücken. Selbst auf ganz geringe Kohlehydratzulagen (20 g Weissbrot) zeigte sich erhebliche Steigerung des Blutzuckergehalts.

Auch Einschränkung der Eiweisszufuhr auf die Hälfte durch Gemüse-Fettage vermochte das Blutzuckerniveau nur wenig herabzudrücken.

Bei schweren Fällen gingen Harnzucker und Blutzucker durchaus nicht parallel, sondern der Harnzucker konnte z. B. weiter herabsinken oder etwa durch Gemüse-Fettage zum Verschwinden gebracht werden (vgl. Fall 5), ohne dass sich der Blutzucker im mindesten änderte.

Die Einschränkung der Eiweisszufuhr zeigte sich bei diesen Patienten also, wenn das Niveau erst einmal erreicht war, als ziemlich wirkungslos.

Durch Hafermehltage wurde bei schweren Fällen niemals der Blutzuckergehalt weiter herabgesetzt; wenn deutliche Schwankungen beobachtet wurden, waren es Steigerungen (vgl. Tabellen 5, 6 und 7). Diese Beobachtung stimmt mit den spärlichen in der Literatur vorhandenen Angaben, z. B. von v. Noorden, Blum und Schirokauer über das Verhalten des Blutzuckers bei Hafermehltagen gut überein. Die Tabellen 6, 7 und 8 zeigen schwere Fälle mit hochliegendem Niveau, das auch durch langandauernde Gemüse-Fettperioden im Falle 7 nicht geändert wurde. Fall 6 verlor an einem Gemüse-Fettag sogar seine Glykosurie, ohne dass die Glykämie am folgenden Morgen geringer gewesen wäre. Alle 3 Fälle zeigen nach Hafermehltagen entweder keine Veränderung (Fall 7) oder Steigerungen (6 und 8). Auf Kohlehydratzulagen reagierten Fall 6 und 7 mit deutlichen Steigerungen des Blutzuckergehaltes.

Tabelle 6.

L., 45 J., Arbeiter. Diabetes erst bei der Aufnahme ins Krankenhaus konstatiert. Auf Diabetes hindeutende Beschwerden bestehen seit mehreren Monaten.

Datum	Kohlehydrat-zufuhr	Eiweisszufuhr	Harnzucker		Azidosis	Blutzucker
2. 1. 13	Gemischte Kost		7,88 pCt.	346,7 g	+	
	Strenge Diät					
3. 1.	0	ca. 160 g	?		+	**0,25** pCt.
4. 1.	0	do.	2,44 pCt.	102,5 g	+	
5. 1.	0	do.			+	
6. 1.	0	do.	2,08 „	49,9 „	+	
7. 1.	0	do.			+	
8. 1.	Gemischte Kost		2,22 „	55,56 „	+	
	Strenge Diät					
9. 1.	0	ca. 160 g	6,0 „	284,0 „	+	
10. 1.	0	do.	2,1 „	65,1 „	+	
11. 1.	0	do.	2,66 „	95,76 „	+	
12. 1.	0	do.	1,0 „	43,0 „	+	
13. 1.	0	do.	2,44 „	126.8 „	+	
14. 1.	0	do.	1,94 „	126,16 „	+	**0,234** pCt.
15. 1.	0	do.	1,6 „	67,2 „	+	
16. 1.	0	do.	1,04 „	43,68 „	+	
17. 1.	0	do.	1,0 „	49,0 „	+	
18. 1.	0	do.	1,32 „	51,48 „	+	
19. 1.	0	do.	1,06 „	55,12 „	+	
20. 1.	0	do.	0,32 „	8,0 „	+	
21. 1.	0	do.	0,32 „	15,36 „	+	
22. 1.	0	do.	1,08 „	44,56 „	+	
23. 1.	0	do.	1,24 „	62,0 „	+	**0,193** pCt.
24. 1.	0	do.	0,76 „	38,76 „	+	
25. 1.	0	do.	0,68 „	29,92 „	—	
26. 1.	0	do.	1,18 „	54.28 „	—	
27. 1.	0	do.	1,1 „	49,5 „	—	

Datum	Kohlehydrat-zufuhr	Eiweisszufuhr	Harnzucker		Azi-dosis	Blutzucker
28. 1. 13	0	ca. 160 g	1,46 pCt.	58,46 g	+	
	Gemüse-Fettage					
29. 1.	0	ca. 80 g	0,5 „	23,3 „	+	
30. 1.	0	do.	1,34 „	41,54 „	+	
31. 1.	0	do.	0,26 „	6,76 „	+	
1. 2. 13	0	do.	0,36 „	18,72 „	+	**0.196** pCt.
	Strenge Diät					
2. 2.	50 g Weissbrot	ca. 160 g	0,72 „	13,1 „	+	
3. 2.	50 „ „	do.	1,22 „	58,56 „	+	
4. 2.	50 „ „	do.	0,86 „	38,7 „	+	
5. 2.	50 „ „	do.	2,4 „	91,9 „	+	
6. 2.	50 „ „	do.	2,9 „	104,4 „	+	
7. 2.	50 „ „	do.	2,2 „	105,6 „	+	
8. 2.	50 „ „	do.	1,0 „	37,0 „	+	
9. 2.	50 „ „	do.	1,2 „	57,6 „	—	
10. 2.	30 „ „	do.	2,32 „	99,76 „	—	
11. 2.	30 „ „ + 10 g Kohleh. i. Gem.	do.	0,88 „	42,24 „	—	
12. 2.	50 g Weissbrot + 10 g Kohleh. i. Gem.	do.	1,08 „	51,84 „	—	
13. 2.	50 g Weissbrot	do.	1,4 „	65,8 „	—	
14. 2.	50 „ „	do.	0,88 „	31,7 „	—	
15. 2.	50 „ „	do.	0,72 „	26,6 „	—	
16. 2.	50 „ „	do.	1,0 „	52,0 „	+	
17. 2.	50 „ „	do.	1,56 „	72,4 „	+	
18. 2.	0	do.	0,9 „	34,2 „	+	**0,23** pCt.
	Gemüse-Fettage					
19. 2.	34 g	ca. 80 g	0,32 „	8,32 „	+	
20. 2.	do.	do.	0		—	
	Hafermehltage					
21. 2.	ca. 220 g	ca. 160 g	3,28 pCt.	142,2 g	+	
22. 2.	do.	do.	2,4 „	120,0 „	+	
23. 2.	do.	do.	4,0 „	200,0 „	+	
24. 2.	do.	do.	3,42 „	155,3 „	—	
	Strenge Diät					
25. 2.	0	ca. 160 g	1,64 „	45,9 „	—	**0,24** pCt.
26. 2.	0	do.	1,02 „	48,96 „	—	
27. 2.	0	do.	0,84 „	30,64 „	—	
28. 2.	0	do.	0,36 „	15,12 „	—	
1. 3. 13	0	do.	0,64 „	20,58 „	—	
	Gemüse-Fettage					
2. 3.	34 g	ca. 80 g	0,68 „	28,6 „	—	
3. 3.	do.	do.	0,76 „	21.3 „	—	
4. 3.	do.	do.	0,34 „	9,2 „	—	
	Strenge Diät					
5. 3.	0	ca. 160 g	0,46 „	13,34 „	—	
6. 3.	0	do.	0,84 „	10,1 „	—	
7. 3.	0	do.	0,88 „	24.6 „	—	
8. 3.	0	do.	?		—	
9. 3.	0	do.	1,12 pCt.	46,3 g	—	
10. 3.	0	do.	1,5 „	45,0 „	+	
11. 3.	0	do.	1,12 „	14,0 „	+	
	Gemüse-Fettage					
12. 3.	34 g	ca. 80 g	0,38 „	11.4 „	+	
13. 3.	do.	do.	0		+	
	Strenge Diät					
14. 3.	0	ca. 160 g	0,66 pCt.	15,84 g	—	**0,215** pCt.

Hier handelt es sich um einen schweren Fall, der durch einfache Kohlehydratentziehung nicht von seiner Glykosurie befreit werden konnte.



Durch Einschränkung der Eiweisszufuhr durch Gemüse-Fettage gelang es, die Glykosurie einzuschränken resp. zum Verschwinden zu bringen, ohne dass der am folgenden Morgen am nüchternen Patienten untersuchte Blutzuckerspiegel nennenswerte Schwankungen zeigte (vgl. Resultate vom 1. 2. 13 und vom 14. 3. 13). Kohlehydratzulagen bei uneingeschränkter Eiweisszufuhr und Hafermehltage riefen Steigerungen des Blutzuckergehaltes hervor (vgl. Resultate vom 18. 2. 13 und vom 25. 2. 13).

Tabelle 7.

G., 17 J., Arbeiter. Diabetes seit 10 Monaten bekannt. Bereits seit 3 Monaten im Krankenhaus diätetisch behandelt.

Datum	Kohlehydrat-zufuhr	Eiweiss-zufuhr	Harnzucker		Azi-dosis	Blut-zucker	
1913							
13. 3.	Gemischte Kost		7,0 pCt.	280,6 g	+		
14. 3.	do.		6,6 „	382,8 „	+		
	Strenge Diät						
15. 3.	50 g Hafermehl	ca. 160 g	4,34 „	182,3 „	+	**0,308** pCt.	
16. 3.	do.	do.	2,1 „	79,8 „	+		
17. 3.	do.	do.	1,86 „	63,2 „	+		
18. 3.	do.	do.	0,93 „	33,5 „	+		
19. 3.	Gemüsetag		0,76 „	12,9 „	+		Coma imminens.
20. 3.	Hungertag		0,68 „	23,3 „	+		
21. 3.	Strenge Diät		1,22 „	48,8 „	+		
22. 3.	0	ca. 160 g	0,68 „	17,0 „	+		
23. 3.	0	do.	1,6 „	25,2 „	+		
24. 3.	0	do.	1,08 „	38,9 „	+		
25. 3.	0	do.	2,2 „	61,6 „	+		
26. 3.	Gemüsetage		0,46 „	11,0 „	+		
27. 3.	34 g	ca. 80 g	0.64 „	8,3 „	+		
28. 3.	do.	do.	0,84 „	26,9 „	+		
	Strenge Diät						
29. 3.	0	ca. 160 g	?		+	**0,257** pCt.	
30. 3.	0	do.	2,14 pCt.	64,2 g	+		
31. 3.	0	do.	1,6 „	60,8 „	+		
1. 4.	Hungertag 500 g Kognak		3,6 „	105,0 „	+		Coma imminens.
2. 4.	Gemüsetag		1,0 „	38,0 „	+		
3. 4.	Hafermehltage		1,56 „	31,2 „	+		
4. 4.	ca. 220 g	ca. 160 g	0,26 „	7,8 „	+	**0,280** pCt.	Cl-Geh. = **0,34** pCt.
5. 4.	do.	do.	2,84 „	128,0 „	+		Rest-N = **0,047** „
6. 4.	do.	do.	3,94 „	177,0 „	+		
	Strenge Diät						
7. 4.	0	ca. 160 g	2,64 „	63,0 „	+		
8. 4.	0	do.	1,84 „	57,0 „	+		
9. 4.	0	do.	1,76 „	42,0 „	+		
10. 4.	0	do.	2,42 „	70,0 „	+		
11. 4.	0	do.	2,34 „	58,0 „	+		
	Gemüsetage						
12. 4.	34 g	ca. 80 g	0,52 „	12,0 „	+		
13. 4.	do.	do.	1,76 „	39,0 „	+		
	Strenge Diät						
14. 4.	0	ca. 160 g	3,1 „	78,0 „	+		
15. 4.	0	do.	4,04 „	121,0 „	+		Diätfehler.
16. 4.	0	do.	2,24 „	57,0 „	+		
	Gemüse-Fettage						
17. 4.	34 g	ca. 80 g	2,66 „	48,0 „	+		
18. 4.	do.	do.	1,88 „	41,0 „	+		



Datum	Kohlehydrat-zufuhr	Eiweiss-zufuhr	Harnzucker	Azi-dosis	Blut-zucker	
1913						
19. 4.	34 g	ca. 80 g	0,84 pCt. 20,0 g	+		
20. 4.	do.	do.	0.92 „ 25,0 „	+		
21. 4.	do.	do.	0,92 „ 27,0 „	+		
22. 4.	do.	do.	2,0 „ 28,0 „	+		
23. 4.	do.	do.	0,68 „ 21,0 „	+		
24. 4.	do.	do.	0,14 „ 2,0 „	+		
25. 4.	do.	do.	1,32 „ 20,0 „	+		
26. 4.	do.	do.	?	+	0,285 pCt.	
	Strenge Diät					
27. 4.	0	ca. 160 g	2,12 pCt. 68,0 g	+		
28. 4.	0	do.	0,9 „ 17,0 „	+		
29. 4.	0	do.	1,0 „ 22,0 „	+		
30. 4.	0	do.	0,96 „ 28,0 „	+		
1. 5.	0	do.	1,0 „ 20,0 „	+		
2. 5.	0	do.	1,4 „ 17,0 „	+		
3. 5.	0	do.	1,0 „ 32,0 „	+		
4. 5.	0	do.	3,94 „ 106,0 „	+		Diätfehler.
5. 5.	0	do.	3,0 „ 69,0 „	+		
6. 5.	0	do.	3,42 „ 68,0 „	+		
7. 5.	0	do.	3,58 „ 43,0 „	+		
	Gemüse-Fettage					
8. 5.	34 g	ca. 80 g	2,0 „ 48,0 „	+		
9. 5.	do.	do.	1,84 „ 28,0 „	+		
10. 5.	do.	do.	?	+		
11. 5.	do.	do.	1,2 pCt. 32,0 g	+		
12. 5.	do.	do.	2,4 „ 29,0 „	+		
	Strenge Diät					
13. 5.	0	ca. 160 g	1,6 „ 45,0 „	+		
14. 5.	0	do.	1,4 „ 49,0 „	+		
15. 5.	0	do.	1,7 „ 37,0 „	+	0,269 pCt.	
16. 5.	0	do.	2,48 „ 45,0 „	+		
17. 5.	0	do.	2,3 „ 60,0 „	+		
18. 5.	0	do.	1,6 „ 25,0 „	+		
19. 5.	0	do.	1,54 „ 37,0 „	+		
20. 5.	0	do.	2,3 „ 76,0 „	+		
21. 5.	0	do.	2,1 „ 40,0 „	+		
22. 5.	0	do.	2,2 „ 48,0 „	+		
23. 5.	0	do.	1,6 „ 45,0 „	+		
24. 5.	0	do.	2,48 „ 69,0 „	+		
25. 5.	1/4 Liter Sahne	do.	2,8 „ 56,0 „	+		
26. 5.	do.	do.	2,86 „ 75,0 „	+		
27. 5.	do.	do.	3,28 „ 59,0 „	+		
28. 5.	do.	do.	2,8 „ 67,0 „	+		
29. 5.	do.	do.	3,6 „ 83,0 „	+		
	Mittelstrenge Diät					
30. 5.	10 g Kohleh. in Gemüsen + 60 g Weissbrot	ca. 160 g	3,9 „ 105,0 „	+		
31. 5.	do.	do.	4,0 „ 128,0 „	+		
1. 6.	do.	do.	6,4 „ 141,0 „	+		
2. 6.	do.	do.	7,1 „ 142,0 „	+		
3. 6.	do.	do.			0.281 pCt.	

Entsprechend der Schwere des Falles stellte sich hier der Blutzucker auf ein recht hohes Niveau ein (zwischen 0,257 und 0,285 pCt.).

Gemüse-Fettage und Hafermehltage sowie leichte Kohlehydratzulagen zeigten auf die Höhe des Blutzuckergehalts keinen erkennbaren Einfluss.



Tabelle 8.

H., 56 J., Steinhauer. Diabetes seit 6 Jahren bekannt. Schon wiederholt Diätkuren in Krankenhäusern durchgeführt. Komplikation mit offener Phthisis pulmonum. In den ersten 3 Tagen subfebril, später normale Temperaturen.

Datum	Kohlehydrat-zufuhr	Eiweiss-zufuhr	Harnzucker		Azi-dosis	Blut-zucker	
1913							
2. 4.	Gemischte Kost		2,66 pCt.		—		
3. 4.	do.		4,9 „	125 g	—		
	Strenge Diät						
4. 4.	0	ca. 160 g			—	**0,354** pCt.	Rest-N = **0,018** pCt. Δ = **—0,55** „
5. 4.	10 g Hafermehl	do.	3,16 „	79 „	—		
6. 4.	0	do.	0,32 „	9 „	—		
7. 4.	0	do.	0,52 „	15 „	+		
8. 4.	0	do.	0,66 „	21 „	+		
9. 4.	0	do.	0,82 „	18 „	+		
10. 4.	0	do.	0,5 „	12 „	+		
11. 4.	0	do.	0,54 „	17 „	+		
12. 4.	0	do.	0,36 „	8 „	+		
13. 4.	0	do.	0,64 „	12 „	+		
14. 4.	0	do.	1,1 „	24 „	+		
15. 4.	0	do.	1,38 „	12 „	+	**0,216** pCt.	
16. 4.	0	do.	0,71 „	21 „	+		
	Gemüse-Fettage						
17. 4.	34 g	ca. 80 g	0,7 „	14 „	+		
18. 4.	do.	do.	0,38 „	9 „	+		
	Hafermehltage						
19. 4.	ca. 220 g	ca. 160 g	3,42 „	96 „	+		
20. 4.	do.	do.	2,74 „	65 „	—		
21. 4.	do.	do.	2,96 „	88 „	—		
22. 4.	do.	do.	1,24 „	17 „	—		
	Gemüse-Fettag						
23. 4.	34 g	ca. 80 g	0,32 „	4 „	+		
	Hafermehltage						
24. 4.	ca. 220 g	ca. 160 g	1,04 „	12 „	+		
25. 4.	do.	do.	1,56 „	16 „	+		
26. 4	do.	do.	1,36 „	34 „	+		
	Gemüse-Fettag						
27. 4.	34 g	ca. 80 g	1,5 „	30 „	+	**0,216** pCt.	
	Strenge Diät						
28. 4.	0	ca. 160 g	1,8 „	45 „	+		
29. 4.	0	do.	1,6 „	35 „	+		
30. 4.	0	do.			+		
1. 5.	0	do.			+		
	Mittelstrenge Diät						
2. 5.	10 g Kohleh. in Gemüs. + $^1/_2$ l Sahne	ca. 160 g	1,9 „	59 „	+		
3. 5.	do.	do.	2,1 „	67 „	+		
4. 5.	do.	do.	2,36 „	52 „	—		
5. 5.	do.	do.	3,36 „	67 „	—		
6. 5.	do.	do.	2,2 „	44 „	—		
7. 5.	do.	do.	1,86 „	50 „	—		
8. 5.	do.	do.	2,08 „	46 „	—		
9. 5.	do.	do.	2,0 „	56 „	—	**0,259** pCt.	

Auch dieser Fall zeigt nach 2 Gemüse-Fettag- und Hafermehl-Perioden keine Beeinflussung seines Blutzuckerniveaus.

Leichte Kohlehydratzulagen brachten bei nicht eingeschränkter Eiweisszufuhr eine deutliche Steigerung des Blutzuckerspiegels.



Hungertage, welche nur bei Komatösen zur Anwendung kamen, hatten bei diesen Patienten keinerlei Einfluss auf die Blutzuckerhöhe. Von 4 Patienten, welche im Koma starben, stieg bei 3 trotz der vorausgegangenen Hungertage der Blutzucker ständig bis zum Exitus an (vgl. Tabelle 10 u. 12); bei dem vierten Falle (Tabelle 11) zeigte sich kurz vor dem Exitus ein geringer Abfall. Dieser selbe Patient hatte eine Woche vorher, als er aus einem schon recht tiefen Koma wieder erwachte, einen Abfall seines Blutzuckergehaltes um 50 pCt. zu verzeichnen. Trotz der damals durchgeführten Hungertage glauben wir aber nicht, den Blutzuckerabfall auf die Hungertage zurückführen zu dürfen, sondern wir neigen auf Grund unserer Beobachtungen während der letal verlaufenen komatösen Zustände eher zu der Ansicht, dass der Blutzuckergehalt im Koma nicht von der Nahrungsaufnahme bestimmt wird, sondern von den diesen Zustand bedingenden intermediären Faktoren abhängt, so dass im Koma eine Steigerung, nach Ablauf desselben ein Absinken zu erwarten ist (vgl. Tabelle 10—12).

Interessant hierbei ist, dass dieser also von der Nahrungsaufnahme unabhängige Anstieg des Blutzuckers auch von der Glykosurie unabhängig und bereits vor dem Koma, in einem Falle schon eine Woche vorher, zu beobachten war. Dies von der Glykosurie unabhängige Anschwellen der Blutzuckerwerte könnte also unter Umständen für den Arzt ein wichtiges Symptom des herannahenden Komas werden (vgl. Tabelle 9).

Tabelle 9.

N., 34 J., Arbeiter. Diabetes seit 3 Jahren bekannt. Noch keine Kuren durchgeführt. Komplikation mit kompensierter Mitralinsuffizienz. Sehr abgemagerter und schwacher Patient.

Datum	Kohlehydratzufuhr	Eiweisszufuhr	Harnzucker		Azidosis	Blutzucker
26. 11. 12	Gemischte Kost		6,3 pCt.	340,2 g	+	
27. 11.	do.		4,58 „	206,1 „	+	
	Strenge Diät					
28. 11.	0	ca. 120 g	3,0 „	71,0 „	+	**0,37** pCt.
29. 11.	0	do.	3,8 „	83,6 „	+	
30. 11.	0	do.	1,5 „	30,0 „	+	
1. 12. 12	0	do.	2,1 „	46,2 „	+	
2. 12.	0	do.	1,84 „	47,9 „	+	
3. 12.	0	do.	1,3 „	43,2 „	+	
4. 12.	0	do.	1,68 „	40,3 „	+	**0,225** pCt.
5. 12.	0	do.	1,1 „	34,1 „	+	
6. 12.	0	do.	1,0 „	37,0 „	+	
7. 12.	0	do.	1,1 „	31,8 „	+	
8. 12.	0	do.	1,0 „	35,0 „	+	
9. 12.	0	do.	1,2 „	39,6 „	+	
10. 12.	0	do.	1,2 „	30,0 „	+	
11. 12.	0	do.	2,16 „	71,3 „	+	
12. 12.	0	do.	0,62 „	19,8 „	+	**0,274** pCt.
13. 12.	10 g Kohleh. i. Gemüs.	do.	1,48 „	37,6 „	+	
14. 12.	do.	do.	1,50 „	54,0 „	+	
15. 12.	do	do.	1,66 „	58,1 „	+	
16. 12.	do.	do.	1,4 „	47,6 „	+	
17. 12.	do.	do.	1,84 „	57,0 „	+	
18. 12.	do.	do.				**0,289** pCt.



Unmittelbar darauf geriet der Patient in einen leichten komatösen Zustand. Auffällig ist das Anschwellen der Blutzuckerwerte während der letzten Woche, dem der Harnzucker nicht parallel geht.

Tabelle 10.

S., 59 Jahre, Arbeiter. Diabetes vor 14 Tagen erkannt. Grosser Durst und Mattigkeit bestehen seit einem Jahre.

Datum	Kohlehydrat-zufuhr	Eiweiss- u. Alkohol-zufuhr	Harnzucker		Azi-dosis	Blut-zucker	
1913							
17. 1.	Gemischte Kost		6,4 pCt.	256,0 g	+		
18. 1.	do.		6,12 „	532,4 „	+		
19. 1.	do.		6,74 „	417,9 „	+		
20. 1.	Strenge Diät		5,26 „	94,7 „	+	**0,225** pCt.	
21. 1.	0	ca. 160 g	2,2 „	46,2 „	+		
22. 1.	0	do.	2,08 „	108,2 „	+		Durchfälle.
23. 1.	0	do.	1,3 „	55,9 „	+		
24. 1.	0	do.	1,36 „	68,0 „	+		
25. 1.	0	do.	1,44 „	57,6 „	+		
26. 1.	0	do.	2,5 „	102,5 „	+		
27. 1.	0	do.	3,58 „	276,8 „	+		
	Hafermehltage						
28. 1.	ca. 220 g	ca. 160 g	4,26 „	220,8 „	+		
29. 1.	do.	do.	5,6 „	291,2 „	+		
30. 1.	do.	do.	5,8 „	307,4 „	+		
31. 1.	100 g Weissbrot + 100 g Hafermehl		5,88 „	252,8 „	+		
1. 2.	do.		4,9 „	196,0 „	+		Koma imminens.
2. 2.	Hungertag		2,2 „	39,6 „	+		
3. 2.	Gemüse- u. Kognak-Tag		2,5 „	50,0 „	+		
4. 2.	do.		2,46 „	54,1 „	+	**0,208** pCt.	
5. 2.	do.		2,28 „	31,9 „	+		
6. 2.	do.		3,5 „	73,5 „	+		
	Strenge Zuckerdiät						
7. 2.	150 g Hafermehl		1,94 „	40,75 „	+		
8. 2.	do.		2,42 „	65,3 „	+		
9. 2.	do.		4,74 „	150,7 „	+		
10. 2.	Hungertag		4,44 „	124,3 „	+	**0,224** pCt.	Koma.
11. 2.	do.		3,0 „	90,0 „	+	**0,241** pCt.	Exitus.

Trotzdem der Patient während der letzten beiden Tage keine Nahrung mehr zu sich genommen hatte, stieg der Blutzuckergehalt bis zum Exitus ständig an und übertraf den nach gemischter Kost erhaltenen Wert.

Tabelle 11.

K., 23 Jahre, Arbeiter. Diabetes seit $^1/_2$ Jahre bekannt. Noch keine strenge Diät durchgeführt. Seit 4 Tagen Mittelohrentzündung. Heftige Schmerzen. Bis zum Exitus bestand nie Fieber.

Datum	Kohlehydrat-zufuhr	Eiweiss-zufuhr	Harnzucker		Azi-dosis	Blut-zucker	
1913							
19. 4.	Gemischte Kost		4,58 pCt.	über 80 g	+		
20. 4.	Hungertag		3,4 „	82 „	+	**0,582** pCt.	Koma.
21. 4.	do.		0,7 „	7 „	+	**0,291** pCt.	
	Strenge Diät						
22. 4.	150 g Hafermehl	ca. 160 g	1,56 „	87 „	+		



Datum	Kohlehydrat-zufuhr	Eiweiss-zufuhr	Harnzucker		Azi-dosis	Blut-zucker	
1913							
23. 4.	100 g Hafermehl	ca. 160 g	1,3 pCt.	60 g	+		
24. 4.	50 „ „	do.	1,5 „	49 „	+		
25. 4.	50 „ „	do.	1,72 „	65 „	+		
26. 3.	50 „ „	do.	?		+		
27. 4.	Hungertag		1,66 pCt.	?	+	**0,314** pCt.	Koma.
28. 4.	do.		?		+	**0,294** pCt.	Exitus.

Im ersten Koma gewaltig erhöhter Blutzuckerwert, der am folgenden Tage bei Besserung des Befindens um 50 pCt. herabgesunken war. Das zweite Koma zeigte diesem letzten Wert gegenüber nur eine schwache Steigerung des Blutzuckerspiegels.

Tabelle 12.

G., 16 J., Arbeiter. Diabetes seit 14 Tagen bekannt. Patient hat noch keine Diät durchgeführt. In den letzten Monaten starke Gewichtsabnahme.

Datum	Kohlehydrat-zufuhr	Eiweiss-zufuhr	Harnzucker		Azi-dosis	Blut-zucker	
1913							
16. 4.	Gemischte Kost				+		
17. 4.	do.		7,12 pCt.	227,3 g	+		
18. 4.	do.		7,3 „	250,2 „	+		
	Strenge Diät						
19. 4.	150 g Hafermehl	ca. 160 g	2,2 „	70,4 „	+	**0,261** pCt.	
20. 4.	100 „ „	do.	1,42 „	48,3 „	+		
21. 4.	50 „ „	do.	1,44 „	68,9 „	+		
22. 4.	50 „ „	do.	1,52 „	106,4 „	+		
23. 4.	50 „ „	do.	0,92 „	51,5 „	+		
24. 4.	Hungertag		2,0 „	34,0 „	+	**0,33** pCt.	Koma.
25. 4.	do.		+	?	+	**0,558** pCt.	Exitus.

Trotz zweitägigen Hungerns erfolgte im Koma ein gewaltiger Blutzuckeranstieg.

Bei den unkomplizierten Diabetesfällen entsprach dem Sinken des Blutzuckerspiegels im allgemeinen die Besserung des Befindens. Aber auch bei geringen prozentischen Abfällen waren in dem übrigen klinischen Verhalten Erfolge zu beobachten, z. B. besserte sich bei dem Falle 6 eine diabetische Neuritis optica trotz eines recht geringen Sinkens des Blutzuckerspiegels.

Da der erhöhte Blutzuckergehalt bei alten und schweren Diabetesfällen nach v. Noorden auf eine erhöhte Dichtigkeit des Nierenfilters bezogen wird, so lag es nahe, das Blutserum solcher Kranken auf die übrigen Stoffwechselstörungen zu untersuchen, die bei Störungen der Nierenfunktion sich äussern. Wir fanden nun bei mehreren äusserst schweren aber nicht mit Nephritis komplizierten Fällen mit starker Hyperglykämie stets normale Reststickstoff-, Chlor- und Gefrierpunktswerte im Serum (vgl. Tabelle 7 und 8).

Wie bereits andere Autoren gefunden haben, zeigt der Blutzucker



ein völlig verändertes Verhalten, sobald zu dem Diabetes eine diffuse Nierenerkrankung hinzutritt.

Bei 6 nach chronischer Nephritis komplizierten Fällen wurden Diabeteskuren angewandt. Sämtliche Fälle verloren schnell ihre Glykosurie, der Blutzucker zeigte aber bei den verschiedenen Arten der Nierenerkrankung ein verschiedenes Verhalten.

Rechnen wir nach der üblichen Einteilung, so litten 2 Patienten an chronischer parenchymatöser Nephritis, 2 an genuiner Schrumpfniere und 2 an arteriosklerotischer Schrumpfniere.

Von den beiden an arteriosklerotischer Schrumpfniere erkrankten Fällen sank bei der auf Tabelle 13 angeführten Patientin der bei gemischter Kost ziemlich hohe Blutzuckergehalt auf etwa die Hälfte seines ursprünglichen Wertes, zeigte aber im Verlaufe der dreimonatigen Kur so erhebliche und von den Kohlehydratzulagen unabhängige Schwankungen, dass man kaum noch von einem festen Blutzuckerniveau sprechen kann. Ein ähnliches Verhalten zeigt auch Fall 14.

Tabelle 13.

Frau B., 77 J. Diabetes erst im Krankenhause festgestellt. Seit 57 Jahren besteht Lues, die bei der Aufnahme tertiäre Effloreszenzen zeigte. Komplikation mit Arteriosklerose und arteriosklerotischer Schrumpfniere.

Datum	Kohlehydratzufuhr	Eiweisszufuhr	Harnzucker	Azidosis	Blutzucker	Medikamente
1913						
24. 1.	Gemischte Kost		4,88 pCt. 50,7 g	—		
25. 1.	do.			—	**0,328** pCt.	
26. 1.	Strenge Diät			—		
27. 1.	0	ca. 120 g	2,2 „ 22,8 „	—		
28. 1.	0	do.	0,8 „ 9,7 „	—		
29. 1.	0	do.	1,36 „ 11,1 „	—		
30. 1.	0	do.	0	—		
31. 1.	0	do.	0	—		
1. 2.	0	do.	0	+		
2. 2.	0	do.	0	+		
3. 2.	0	do.	0	+		
4. 2.	20 g Weissbrot	do.	0	+	**0,173** pCt.	
5. 2.	2 × 20 „ „	do.	0	—		
6. 2.	60 „ „	do.	0,6 pCt. 10,3 g	—		
7. 2.	60 „ „	do.	0,68 „ 8,84 „	—		
8. 2.	45 „ „	do.	0	—	**0,178** pCt.	
9. 2.	45 „ „	do.	0	—		
10. 2.	45 „ „	do.	0	—		
11. 2.	50 „ „	do.	0	—		
12. 2.	50 „ „	do.	0	—		
13. 2.	55 „ „	do.	0	—		
14. 2.	55 „ „	do.	0	—		
15. 2.	55 „ „	do.	0	—		
16. 2.	55 „ „	do.	0	—		
17. 2.	55 „ „	do.	0	—	**0,164** pCt.	
18. 2.	55 „ „	do.	0	—		
19. 2.	60 „ „	do.	0	—		
20. 2.	60 „ „	do.	0	—		
21. 2.	60 „ „	do.	0	—		
22. 2.	60 „ „	do.	0	—		



Datum	Kohlehydratzufuhr	Eiweiss-zufuhr	Harnzucker	Azi-dosis	Blut-zucker	Medikamente
1913						
23. 2.	60 g Weissbrot	ca. 120 g	0	—		
24. 2.	65 " "	do.	0	—		
25. 2.	65 " "	do.	0	—		
26. 2.	65 " "	do.	0	—		
27. 2.	65 " "	do.	0	—	**0,20** pCt.	
28. 2.	65 " "	do.	0	—		
1. 3.	70 " "	do.	0	—		
2. 3.	70 " "	do.	0	—		
3. 3.	70 " "	do.	0	—		
4. 3.	70 " "	do.	0	—		
5. 3.	70 " "	do.	0	—		
6. 3.	70 " "	do.	0	—		
7. 3.	70 " "	do.	0	—		
8. 3.	70 " "	do.	0	—	**0,120** pCt.	
9. 3.	70 " "	do.	0	—		
10. 3.	70 " "	do.	0	—		
11. 3.	70 " "	do.	0	—		
12. 3.	70 " "	do.	0	—		
13. 3.	75 " "	do.	0	—		
14. 3.	50 g Weissbrot + 75 g Kartoffelbrei	do.	0	—		
15. 3.	do.	do.	0	—		
16. 3.	do.	do.	0	—		
17. 3.	do.	do.	0	—	**0,170** pCt.	5 mal 1 Tabl. Jodostearin.
18. 3.	do.	do.	0	—		do.
19. 3.	50 g Weissbrot + 100 g Kartoffelbrei	do.	0	—		do.
20. 3.	do.	do.	0	—		do.
21. 3.	50 g Weissbrot + 125 g Kartoffelbrei	do.	0	—		do.
22. 3.	do.	do.	0	—		do.
23. 3.	70 g Weissbrot + 125 g Kartoffelbrei	do.	0	—		do.
24. 3.	do.	do.	0	—		do.
25. 3.	75 g Weissbrot + 125 g Kartoffelbrei	do.	0	—		5 mal 1 Essl. Sol. Natr. jod. 20 : 300.
26. 3.	do.	do.	0	—		do.
27. 3.	do.	do.	0	—		do.
28. 3.	do.	do.	0	—	**0,130** pCt.	do.
29. 3.	60 g Weissbrot + 125 g Kartoffelbrei + 10 g Kohlehydr. in Gemüsen	do.	0	—		do.
30. 3.	do.	do.	0	—		do.
31. 3.	do.	do.	0	—		do.
1. 4.	do.	do.	0	—		do.
2. 4.	do.	do.	0	—		do.
3. 4.	do.	do.	0	—		do.
4. 4.	do.	do.	0	—		do.
5. 4.	do.	do.	0	—		do.
6. 4.	do.	do.	0	—		do.
7. 4.	do.	do.	0	—		do.
8. 6.	80 g Weissbrot + 125 g Kartoffelbrei + 10 g Kohlehydr. in Gemüsen	do.	0	—		do.
9. 4.	do.	do.	0	—		do.
10. 4.	do.	do.	0	—		do.
11. 4.	do.	do.	0	—		Jod abgesetzt. Die luetisch. Geschwüre sind abgeheilt.

Datum	Kohlehydratzufuhr	Eiweiss-zufuhr	Harnzucker	Azi-dosis	Blut-zucker	Medikamente
1913						
12. 4.	80 g Weissbrot + 125 g Kartoffelbrei + 10 g Kohlehydr. in Gemüsen	ca. 120 g	0	—		
13. 4.	do.	do.	0	—		
14. 4.	100 g Weissbrot + 125 g Kartoffelbrei + 10 g Kohlehydr. in Gemüsen	do.	0	—		
15. 4.	do.	do.	0	—		
16. 4.	do.	do.	0	—		
17. 4.	do.	do.	0	—	**0,15** pCt.	
18. 4.	Gemischte Kost		0	—		
19. 4.	do.		0	—		
20. 4.	do.		0	—		
21. 4.	do.		0	—		
22. 4.	do.		0	—		
23. 4.	do.		0	—		
24. 4.	do.		0	—		
25. 4.	do.		0	—		
26. 4.	do.		0	—		
27. 4.	do.		0	—		
28. 4.	do.		0	—		
29. 4.	do.		0	—	**0,156** pCt.	

Man sieht an diesem Falle ein erhebliches Absinken des Zuckerspiegels, der sich aber an kein Niveau hält (vgl. Resultate vom 27. 2., 8. 3. und vom 17. 3. 13). Inwieweit ausser der Diät die Beeinflussung der Lues durch Jod-Darreichung die im ganzen doch recht grosse Steigerung der äusseren und inneren Toleranz bewirkt hat, lässt sich natürlich nicht abgrenzen.

Tabelle 14.

H., 58 Jahre, Tischler. Seit 2 Jahren Beschwerden. Arteriosklerose und arteriosklerotische Schrumpfniere. Keine NaCl-Retention. Normale Wasserausscheidung.

Datum	Kohlehydrat-zufuhr	Eiweiss-zufuhr	Harnzucker	Azi-dosis	Blut-zucker	
1912						
13. 12.	Gemischte Kost		1,6 pCt. 43,2 g	—		
	Strenge Diät					
14. 12.	0	ca. 160 g	0	—		Rest-N: **0,034** pCt.
15. 12.	0	do.	0	—		
16. 12.	0	do.	0	—		
17. 12.	0	do.	0	—		
18. 12.	0	do.	0	—		
19. 12.	0	do.	0	—		
20. 12.	50 g Weissbrot	do.	0	—	**0,14** pCt.	
21. 12.	do.	do.	0	—		
22. 12.	do.	do.	0	—		
23. 12.	do.	do.	0	—		
24. 12.	do.	do.	0	—		
25. 12.	do.	do.	0	—		
26. 12.	do.	do.	0	—		
27. 12.	do.	do.	0	—		
28. 12.	do.	do.	0	—		
29. 12.	75 g Weissbrot	do.	0	—		

Datum	Kohlehydrat-zufuhr	Eiweiss-zufuhr	Harnzucker	Azi-dosis	Blut-zucker
1912					
30. 12.	75 g Weissbrot	ca. 160 g	0	—	
31. 12.	do.	do.	0	—	
1913					
1. 1.	do.	do.	0	—	
2. 1.	100 g Weissbrot	do.	0	—	
3. 1.	do.	do.	0	—	
4. 1.	do.	do.	0	—	
5. 1.	do.	do.	0	—	
6. 1.	100 g Weissbrot + 10 g Kohlehydr. in Gemüsen	do.	0	—	
7. 1.	do.	do.	0	—	
8. 1.	do.	do.	0	—	
9. 1.	do.	do.	0	—	
10. 1.	do.	do.	0	—	
11. 1.	do.	do.	0	—	
12. 1.	do.	do.	0	—	
13. 1.	do.	do.	0	—	
14. 1.	do.	do.	0	—	
15. 1.	10 g in Gem. + 100 g Hafermehl	do.	0	—	**0,125** pCt.
16. 1.	do.	do.	0	—	
17. 1.	do.	do.	0	—	
18. 1.	do.	do.	0	—	
19. 1.	do.	do.	0	—	
20. 1.	do.	do.	0	—	**0,144** pCt.
21. 1.	do.	do.	0	—	
22. 1.	do.	do.	0	—	
23. 1.	100 g Weissbrot + 100 g Hafermehl	do.	0	—	
24. 1.	Gemischte Kost		0	—	
25. 1.	do.		0,44 pCt. 17,6 g	—	
26. 1.	do.		0,44 „ 12,3 „	—	
27. 1.	do.		1,62 „ 19,84 „	—	
28. 1.	do.		0,8 „ 13,6 „	—	
	Strenge Diät				
29. 1.	0	ca. 160 g	0	—	
30. 1.	0	do.	0	—	
31. 1.	0	do.	0	—	**0,128** pCt.
1. 2.	100 g Weissbrot	do.	0	—	
2. 2.	do.	do.	0	—	
3. 2.	do.	do.	0	—	
4. 2.	do.	do.	0	—	
5. 2.	100 g Weissbrot + 50 g Hafermehl	do.	0	—	
6. 2.	100 g Weissbrot + 100 g Hafermehl	do.	0	—	
7. 2.	do.	do.	0	—	
8. 2.	150 g Weissbrot + 100 g Hafermehl	do.	0	—	
9. 2.	do.	do.	0	—	
10. 2.	do.	do.	0	—	
11. 2.	do.	do.	0	—	
12. 2.	do.	do.	0	—	
13. 2.	do.	do.	0	—	**0,140** pCt.

Bei diesem Falle wurde leider der Blutzuckergehalt nach gemischter Kost nicht bestimmt. Die später ermittelten Werte zeigen ein ziemlich regelloses Schwanken.



Die beiden an genuiner Schrumpfniere erkrankten Diabetiker zeigten, obgleich beide nach einem Tage strenger Diät ihren schon ohnehin geringen Harnzucker verloren hatten, im Verlaufe der Kur eine deutliche Steigerung ihres Blutzuckergehaltes (vgl. Tabelle 15 und 16). Gleichzeitig unternommene Bestimmungen des Rest-Stickstoffs und des Gefrierpunktes des Serums ergaben bei beiden Patienten deutliche Steigerungen des Rest-N-Gehaltes, während der Gefrierpunkt stets normale Werte zeigte.

Dem Verhalten des Blutzuckers entsprechend zeigte keiner dieser Patienten eine Besserung infolge der Kur, im Gegenteil war bei beiden eine deutliche Verschlechterung des Allgemeinbefindens zu bemerken. Fall 15 geriet schliesslich in einen urämischen Zustand, aus dem er erst durch Aenderung der Kost sowie durch Anwendung von Herzmitteln und Diuretin befreit wurde. Trotz des prompten Verschwindens des Harnzuckers hatte hier also die intermediäre Kohlehydratstoffwechselstörung in gleicher Stärke weiterbestanden und hatte sogar durch die Schädigung des bereits erkrankten Nierenfilters infolge der stickstoff- und kochsalzreichen Diät schliesslich eine erhebliche Steigerung erfahren.

Bei den beiden mit parenchymatöser chronischer Nephritis (grosser weisser Niere) komplizierten Diabetesfällen zeigte sich ebenfalls die Diabeteskur völlig erfolglos (vgl. Tabelle 17 und 18). Beide zeigten zwar zunächst einen erheblichen Abfall ihres Blutzuckerspiegels, der aber von keiner Besserung des Allgemeinbefindens begleitet war. Bei Fall 17 trat schliesslich eine tödliche Diphtherie hinzu, so dass die Resultate der letzten Blutuntersuchung infolge der gleichzeitig bestehenden Herzschwäche und erhöhten Temperatur wohl nicht eindeutig sind.

Bei Fall 18 musste bei fehlender Glykosurie unter gleichzeitigem Anschwellen des Blutzucker- und Stickstoffgehaltes infolge des schlechten Allgemeinbefindens die lediglich den Diabetes berücksichtigende Diät abgesetzt und eine „Nierendiät“ eingeführt werden, welche bedeutend besser vertragen wurde. Gefrierpunkt und Serum zeigten bei diesen beiden Fällen stets normale Werte.

Tabelle 15.

S., 65 J., Rentenempfänger. Diabetes seit 11 Jahren bekannt. Patient hat davon nur im ersten Jahre Diät beobachtet. Komplikation mit genuiner Schrumpfniere.

Datum	Kohlehydratzufuhr	Eiweisszufuhr	Harnzucker		Azidosis	Blutzucker	
1913							
28. 1.	Gemischte Kost		0,4 pCt.	6,4 g	—		
29. 1.	do.		0,6 „	10,8 „	—		
30. 1.	Strenge Diät		0,08 „	1,6 „	—	**0,138** pCt.	
31. 1.	0	ca. 160 g	0		—		
1. 2.	0	do.	0		—		
2. 2.	0	do.	0		—		



Datum	Kohlehydrat-zufuhr	Eiweiss-zufuhr	Harnzucker	Azi-dosis	Blut-zucker	
1913						
3. 2.	0	ca. 160 g	0	+		
4. 2.	0	do.	0	+		
5. 2.	0	do.	0	+		
6. 2.	0	do.	0	+		
7. 2.	40 g Weissbrot	do.	0	—	**0,120** pCt.	
8. 2.	40 „ „	do.	0	—		
9. 2.	60 „ „	do.	0	—		
10. 2.	60 „ „	do.	0	+		
11. 2.	70 „ „	do.	0	+		
12. 2.	70 „ „	do.	0	+		
13. 2.	80 „ „	do.	0	—		
14. 2.	80 „ „	do.	0	—		
15. 2.	90 „ „	do.	0	—		
16. 2.	100 „ „	do.	0	—		
17. 2.	100 „ „	do.	0	—	**0,154** pCt.	Δ = — **0,57**°. Rest-N = — **0,092** pCt.
18. 2.	100 „ „	do.	0	—		
19. 2.	100 „ „	do.	0	—		
20. 2.	100 „ „	do.	0	—		
21. 2.	100 „ „	do.	0	—		
22. 2.	100 „ „	do.	0	—		
23. 2.	100 „ „	do.	0	—		
24. 2.	0	do.	0	—		
25. 2.	0	do.	0	—		
26. 2.	0	do.	0	—		
27. 2.	0	do.	0	—		
28. 2.	0	do.	0	—		
1. 3.	0	do.	0	—		
2. 3.	0	do.	0	—		
3. 3.	0	do.	0	—		
4. 3.	50 g Weissbrot	do.	0	—	**0,173** pCt.	
5. 3.	80 „ „	do.	0	—		
6. 3.	100 „ „	do.	0	—		
7. 3.	120 „ „	do.	0	—		
8. 3.	120 „ „	do.	0	—		
9. 3.	120 „ „	do.	0	—		
10. 3.	120 „ „	do.	0	—		
11. 3.	150 „ „	do.	0	—		
12. 3.	150 „ „	do.	0	—		
13. 3.	160 „ „	do.	0	—		
14. 3.	160 „ „	do.	0	—		
15. 3.	100 „ „	do.	0	—		
16. 3.	100 „ „	do.	0	—		
17. 3.	100 „ „	do.	0	—		
18. 3.	150 „ „	do.	0	—		
19. 3.	150 „ „	do.	0	—		
20. 3.	150 „ „	do.	0	—		
21. 3.	150 „ „	do.	0	—		
22. 3.	150 „ „	do.	0	—		
23. 3.	180 „ „	do.	0	—		
24. 3.	180 „ „	do.	0	—		
25. 3.	200 „ „	do.	0,2 pCt. 3,4 g	—		
26. 3.	100 „ „	do.	0	—		
27. 3.	150 „ „	do.	0,08 pCt. 2,08 g	—		
28. 3.	150 „ „	do.	0	—		
29. 3.	150 „ „	do.	0,36 pCt. 10,44 g	—	**0,162** pCt.	Δ = — **0,515**°. Rest-N = **0,067** pCt.
30. 3.	150 „ „	do.	0	—		

Unmittelbar nach der letzten Blutentnahme geriet der Patient in einen urämischen Zustand, der sich erst durch völlige Aenderung der Diät und Anwendung von Herzmitteln und Diuretin beseitigen liess.



Tabelle 16.

H., 58 J., Schuhmacher. Diabetes seit 8 Jahren bekannt. Komplikation mit genuiner Schrumpfniere. Bereits wiederholt Diätkuren durchgeführt.

Datum	Kohlehydrat-zufuhr	Eiweiss-zufuhr	Harnzucker	Azi-dosis	Blut-zucker	
1913						
20. 2.	Gemischte Kost		0,02 pCt. 2,8 g	—		
	Strenge Diät					
21. 2.	0	ca. 160 g	0	—		
22. 2.	0	do.	0	—	0,150 pCt.	
23. 2.	0	do.	0	—		
24. 2.	0	do.	0	—		
25. 2.	0	do.	0	—		
26. 2.	0	do.	0	—		
27. 2.	0	do.	0	—		
28. 2.	0	do.	0	—		
1. 3.	0	do.	0	—		
2. 3.	0	do.	0	—		
3. 3.	0	do.	0	—		
4. 3.	0	do.	0	—	0,149 pCt.	
	Gemüse-Fettag					
5. 3.	34 g	ca. 80 g	0	—		
6. 3.	do.	do.	0	—		
	Strenge Diät					
7. 3.	0	ca. 160 g	0	—		
8. 3.	0	do.	0	—		
9. 3.	0	do.	0	—		
10. 3.	0	do.	0	—		
11. 3.	0	do.	0	—		
12. 3.	0	do.	0	—		
13. 3.	0	do.	0	—		
14. 3.	0	do.	0	—		
15. 3.	0	do.	0	—		
16. 3.	0	do.	0	—		
	Gemüse-Fettag					
17. 3.	34 g	ca. 80 g	0	—		
18. 3.	do.	do.	0	—		
	Strenge Diät					
19. 3.	0	ca. 160 g	0	—	0,137 pCt.	Rest-N = **0,063** pCt.
20. 3.	30 g Weissbrot	do.	0	—		
21. 3.	50 „ „	do.	0	—		
22. 3.	70 „ „	do.	0	—		
23. 3.	100 „ „	do.	0	—		
24. 3.	100 „ „	do.	0	—		
25. 3.	120 „ „	do.	0	—		
26. 3.	120 „ „	do.	0	—		
27. 3.	120 „ „	do.	0	—		
28. 3.	140 „ „	do.	0	—	0,137 pCt.	Δ = — **0,545**°. Rest-N = **0,076** pCt.
29. 3.	160 „ „	do.	0	—		
30. 3.	160 „ „	do.	0	—		
31. 3.	160 „ „	do.	0	—		
1. 4.	180 „ „	do.	0	—		
2. 4.	180 „ „	do.	0	—		
3. 4.	180 „ „	do.	0	—		
4. 4.	200 „ „	do.	0	—		
5. 4.	200 „ „	do.	0	—		
6. 4.	200 „ „	do.	0	—		
7. 4.	200 „ „	do.	0	—		
8. 4.	200 „ „	do.	0	—		
9. 4.	200 „ „	do.	0	—		
10. 4.	200 „ „	do.	0	—		
11. 4.	200 „ „	do.	0	—	0,159 pCt.	Δ = — **0,533**°. Rest-N = **0,089** pCt.



Auch hier erfolgte schliesslich eine deutliche Steigerung des Blutzucker- und Stickstoffgehaltes. Die Glykosurie war vom ersten Tage der Diät ab verschwunden. Das Allgemeinbefinden aber (Schwächegefühl, Appetit usw.) verschlechterte sich erheblich. Bei Nierendiät besserte sich bald der Zustand.

Tabelle 17.

K., 55 J., Maler. Diabetes seit 5 Jahren bekannt. Nephritis seit 1/2 Jahr bekannt. Schon wiederholt Diätkuren durchgeführt. Herzhypertrophie. Blutdruck 175 : 110.

Datum	Kohlehydrat-zufuhr	Eiweiss-zufuhr	Harnzucker		Azi-dosis	Blut-zucker	
1913							
5. 5.	Gemischte Kost		4,2 pCt.	52,4 g	—		
6. 5.	do.		4,6 „	27,8 „	—		
7. 5.	do.		4,4 „	61,6 „	—		
	Strenge Diät						
8. 5.	0	ca. 160 g			—	**0,318** pCt.	
9. 5.	0	do.	0,92 „	8,3 „	—		
10. 5.	0	do.			—		
11. 5.	0	do.	0,1 „	2,0 „	—		
12. 5.	0	do.	0,26 „	3,4 „	—		
13. 5.	0	do.	0,68 „	2,1 „	—		
14. 5.	0	do.	0		—		
15. 5.	0	do.	0		—		
16. 5.	0	do.	0,12 pCt.	3,0 g	—		
17. 5.	0	do.	0		—		
18. 5.	0	do.	0		—		
19. 5.	0	do.	0		—		
20. 5.	0	do.	0		—		
21. 5.	0	do.	0		—		
22. 5.	0	do.	0		—		
23. 5.	0	do.	0		—		
24. 5.	0	do.	0		—		$\Delta = -$ **0,535**°.
25. 5.	0	do.	0		—	**0,129** pCt.	Rest-N = **0,030** pCt.
26. 5.	0	do.	0		—		
27. 5.	0	do.	0		—		
28. 5.	50 g Weissbrot	do.	0		—		
29. 5.	100 g Hafermehl	do.	0		—		
30. 5.	do.	do.	0		—		
	Diät abgesetzt.						
31. 5.	Patient nimmt fast keine Nahrung mehr zu sich		0		—		Diphtherie. Subfebrile
1. 6.	do.		0		—		Temperaturen.
2. 6.	do.		0		—	**0,281** pCt.	$\Delta = -$ **0,56**°. Rest-N = **0,057** pCt.
3. 6.	do.		0		—		Exitus.

Die Diätkur hatte, obgleich die Glykosurie verschwand, keinen klinischen Erfolg, denn die Schwäche und das subjektive Befinden blieben unbeeinflusst. Schon vor dem Beginn der Diphtherie war deshalb eine Aenderung der Diät beschlossen worden.



Tabelle 18.

K., 62 J., Tischler. Diabetes seit 2 Jahren bekannt. Eine Diätkur durchgeführt. Seit 16 Wochen geschwollene Beine und grosse Mattigkeit. Komplikation mit parenchymatöser Nephritis.

Datum	Kohlehydrat-zufuhr	Eiweiss-zufuhr	Harnzucker		Azi-dosis	Blut-zucker	
1913							
26. 3.	Gemischte Kost		1,92 pCt.	19,2 g	—		
27. 3.	do.		1,08 „	27,0 „	—		
	Strenge Diät						
28. 3.	0	ca. 160 g	0,26 „	5,46 „	—	0,159 pCt.	Gefrierpunkt = — 0,54°. Rest-N = 0,082 pCt.
29. 3.	0	do.	0,12 „	3,0 „	—		
30. 3.	0	do.	0		—		
31. 3.	0	do.	0		—		
1. 4.	0	do.	0		—		
2. 4.	0	do.	0		—		
3. 4.	0	do.	0		—		
4. 4.	0	do.	0		—	0,104 pCt.	Gefrierpunkt = — 0,546°. Rest-N = — 0,074 pCt.
5. 4.	30 g Weissbrot	do.	0		—		
6. 4.	50 „ „	do.	0		—		
7. 4.	60 „ „	do.	0		—		
8. 4.	80 „ „	do.	0		—		
9. 4.	80 „ „	do.	0		—		
10. 4.	100 „ „	do.	0		—		
11. 4.	100 „ „	do.	0		—	0,160 pCt.	Gefrierpunkt = — 0,53°. Rest-N = 0,096 pCt.

Hierauf musste die Kur abgebrochen werden, da das Befinden des Patienten sich erheblich verschlechtert hatte. Interessant ist das Anschwellen der Blutzucker- und Reststickstoffwerte am 11. 3. 13, die nach der ersten Woche ein wenig herabgesunken waren. Bei der nunmehr angesetzten kochsalz- und eiweissarmen, aber kohlehydratreichen Nierendiät fühlte sich der Patient, obgleich die Glykosurie wieder auftrat, bedeutend wohler.

Zusammenfassung.

Es wurden 35 Patienten untersucht. Davon litten 6 an Komplikation mit chronischer Nephritis.

Die 29 nicht mit Nephritis komplizierten Fälle zeigten nach Einführung der kohlehydratfreien Ernährung ein Herabsinken ihres Blutzuckerspiegels. Der prozentische Abfall des Blutzuckergehaltes entsprach im allgemeinen der Schwere der Erkrankung. Auf normale Blutzuckerwerte konnten 4 der leichtesten Form des Diabetes zugehörige Fälle herabgeführt werden. Die mittleren und schweren Fälle stellten sich nach einiger Zeit auf ein bestimmtes Blutzuckerniveau ein, dessen Höhe im allgemeinen der Schwere der Erkrankung entsprach und auch rigorosen Eingriffen gegenüber mit ziemlicher Beständigkeit festgehalten wurde. Auf Kohlehydratzulagen reagierten die schweren Fälle gewöhnlich lebhafter mit Blutzuckersteigerungen als die leichteren Fälle. Komplikationen

mit Lungentuberkulose (4 Fälle), Leberzirrhose (2 Fälle) und Arteriosklerose (3 Fälle) zeigten keine von den übrigen Diabetesfällen abweichenden Besonderheiten.

Wenn das jedem Falle eigentümliche Blutzuckerniveau erreicht war, zeigten bei den schweren Fällen Einschränkungen der Eiweisszuhr (durch Gemüse-Fettage) keine Verminderung des Blutzuckergehaltes, auch wenn die Glykosurie dadurch herabgesetzt und selbst zum Verschwinden gebracht wurde. Hafermehltage riefen, wenn sie den Blutzuckergehalt überhaupt änderten, Steigerungen hervor.

4 Patienten, welche im Koma starben, zeigten, obgleich den Blutentnahmen Hungertage vorangingen, Steigerungen ihres Blutzuckergehaltes, die voraussichtlich auf Störungen des intermediären Stoffwechsels zu beziehen sind.

Bei 6 mit chronischer Nephritis komplizierten Diabetesfällen zeigte der Blutzucker ein je nach der Art der Nierenerkrankung verschiedenes Verhalten. Sämtliche Nephritiker blieben, obgleich die an sich schon leichte Glykosurie nach Einführung der Diät stets schnell verschwand, in ihrem Blutzuckergehalt oberhalb der Norm, ohne dass sich ein einziger auf ein festes Niveau eingestellt hätte. Der Blutzuckerspiegel der beiden mit arteriosklerotischer Schrumpfniere komplizierten Fälle schwankte 2 bzw. 3 Monate lang in einer auch durch Kohlehydratzulagen nicht beeinflussbaren Weise. In beiden Fällen mit genuiner Schrumpfniere schwollen nach kurzer Zeit die Blutzucker- und Reststickstoffwerte bedeutend an, obgleich die Glykosurie dauernd verschwunden blieb. 2 Fälle mit chronischer parenchymatöser Nephritis zeigten nach vorübergehendem Herabsinken ein deutliches Ansteigen ihres Blutzuckergehaltes.

Literatur.

1) v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. 6. Aufl. 1912. — 2) Liefmann u. Stern, Biochem. Zeitschr. Bd. 1. S. 399. — 3) Hollinger, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 92. S. 217. — 4) E. Neubauer, Biochem. Zeitschr. Bd. 25. S. 285. — 5) Weiland, Zentralbl. f. d. ges. Phys. u. Pathol. d. Stoffwechsels. 1910. S. 481. — 6) H. Tachau, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 104. S. 437. — 7) Blum, Münchener med. Wochenschrift. 1911. S. 1433. — 8) Schirokauer, Berliner klin. Zeitschr. 1912. S. 1785. — 9) H. Tachau, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 109. S. 569. — 10) Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 15. — 11) Ivar Bang, Der Blutzucker. 1913.



XXII.

Aus der I. medizinischen Klinik der Königlichen Charité in Berlin
(Direktor: Geheimrat Prof. Dr. W. His).

Ueber die Verteilung des Blutzuckers auf Blutkörperchen und Blutplasma.[1)]

Von

Dr. **Hermann Tachau,**
Assistenten der Klinik.

Nachdem etwa gleichzeitig Lépine[2)], Michaelis und Rona[3)] und Hollinger[4)] gefunden hatten, dass beim Menschen und Hunde neben dem Blutserum auch die Blutkörper Zucker in wechselnder Menge enthalten, ist von einer Anzahl von Autoren die Zuckerverteilung auf Blutkörper und Blutplasma untersucht worden [Rona und Döblin[5)], E. Frank[6)], Lyttkens und Sandgreen[7)], Höber[8)], Schirokauer[9)] u. a.].

Die in vieler Beziehung von einander abweichenden Befunde der einzelnen Autoren erklären sich zum Teil wohl dadurch, dass die Untersuchungen teils am Menschen, teils an verschiedenen Versuchstieren ausgeführt wurden. Seit den Arbeiten von Masing[10)] und A. Löb[11)] wissen wir, dass sich die Blutkörper des Menschen und der einzelnen Tierarten sehr verschieden gegen den Blutzucker verhalten, dass sogar Differenzen zwischen dem Menschen und dem ihm im Zuckerstoffwechsel sehr ähnlichen Hunde bestehen.

Wichtiger erscheint noch, dass scheinbar von den meisten Autoren die Aenderungen des Blutzuckergehaltes nicht berücksichtigt sind, die beim Menschen, besonders in pathologischen Fällen nach der Aufnahme

1) Das Resultat dieser Untersuchung ist kurz mitgeteilt im Verein für innere Medizin in Berlin am 3. 2. 1913. Deutsche medizin. Wochenschr. 1913. Nr. 15.
2) Lépine, Le diabète sucré. 1909.
3) Michaelis und Rona, Biochem. Zeitschr. 16. 1909. S. 60.
4) Hollinger, Biochem. Zeitschr. 17. 1909. S. 1.
5) Rona und Döblin, Biochem. Zeitschr. 31. 1911. S. 215.
6) E. Frank, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 70. 1911. S. 135.
7) Zit. nach Bang, Der Blutzucker. 1913.
8) Höber, Biochem. Zeitschr. 45. 1912. S. 207.
9) Schirokauer, Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 38.
10) Masing, Pflügers Archiv. Bd. 149. 1912. S. 227.
11) A. Löb, Biochem. Zeitschr. 49. 1913. S. 413.

von Kohlehydraten auftreten, beim Versuchstiere ausserdem durch Narkotika, Fesselung u. dgl. hervorgerufen werden. Michaelis und Rona[1]) und E. Frank[2]) haben gezeigt, dass bei vorübergehenden Hyperglykämien, hervorgerufen durch Zufuhr grosser Kohlehydratmengen, die Zuckerkonzentration im Serum erheblich mehr steigen kann als die im Gesamtblut bzw. in den Blutkörperchen.

Besonders die verschiedenen Resultate der Untersuchungen am Menschen — Hollinger fand in Gesamtblut und Plasma etwa gleiche Werte, E. Frank in einer Anzahl (pathologischer!) Fälle im Serum einen erheblich höheren Zuckergehalt, Schirokauer in der Regel grosse Differenzen in den für Gesamtblut und Plasma gefundenen Zahlen — legten die Vermutung nahe, dass die einzelnen Autoren zu verschiedener Zeit nach der Nahrungsaufnahme, also in verschiedenen Phasen der alimentären Hyperglykämie untersuchten. Es war anzunehmen, dass bei Vermeidung der durch die Nahrungsaufnahme bewirkten Schwankungen des Zuckerspiegels, d. h. in nüchternem Zustande etwa die gleiche Zuckerkonzentration in Gesamtblut und Plasma gefunden würde.

Um diese Frage zu entscheiden, habe ich zunächst Untersuchungen über die Zuckerverteilung auf Blutkörper und Blutplasma an nüchternen Personen ausgeführt[3]). Es wurden hierzu besonders pathologische Fälle herangezogen, da man dabei am ehesten grössere Differenzen zwischen den beiden Werten erwarten konnte. Weiter wurden die Aenderungen in der Zuckerverteilung verfolgt, die nach der Zufuhr von Kohlehydraten auftraten. Bei der relativ grossen, für die Zuckerbestimmung in Gesamtblut und Plasma nötigen Blutmenge konnten leider nur in wenigen Fällen mehrere Untersuchungen an der gleichen Person ausgeführt werden.

Methodik.

Die Blutentnahme geschah durch Venaepunktion (beim Hunde durch Punktion der Vena jugularis). Das Blut wurde in einem Erlenmeyerkolben aufgefangen, der eine Messerspitze festen Natriumfluorids enthielt. Zirka 40 ccm wurden sofort auf einer hochtourigen elektrischen Zentrifuge zentrifugiert, die in $^1/_4$ Stunde eine genügende Menge Plasma lieferte. Gleichzeitig wurde das Blutkörpervolum mit einem Bönnigerschen Röhrchen bestimmt. — Gesamtblut und Plasma wurden nach Schenk enteiweisst, die Zuckerbestimmungen erfolgten mit Knappscher Lösung in der von mir angegebenen Weise[4]).

Bevor wir zur Besprechung der Resultate übergehen, müssen wir uns die Frage vorlegen, ob wir ohne weiteres berechtigt sind, etwaige in vitro gefundene Unterschiede im Zuckergehalte von Gesamtblut und

1) l. c.

2) l. c.

3) Nach Abschluss meiner Untersuchungen erschienen die Arbeiten von Rolly und Oppermann (Biochem. Zeitschr. 48. 1913), die die Blutzuckerverteilung an nüchternen Personen untersuchten.

4) H. Tachau, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 102. 1911. S. 600.



Plasma auf die im Körper vorliegenden Verhältnisse zu übertragen. Ein Einwand bedarf vor allem besonderer Besprechung. Lépine[1]) und seine Mitarbeiter nehmen bekanntlich an, dass neben dem freien Blutzucker gebundener Zucker im Blute vorhanden ist, der zum Teil beim Stehen des Blutes in der ersten Viertelstunde nach dem Austritt aus dem Gefäss in freien Zucker übergeht. Während der für die Gewinnung des Plasmas nötigen Zeit würde dieser Anteil des gebundenen Zuckers frei werden. Es ist nun von vornherein nicht zu sagen, wie sich dieser freiwerdende Zucker im Blute verhält, es ist z. B. wohl möglich, dass derselbe völlig oder zum grösseren Teil im Plasma bleibt. Auch wenn die Menge dieses ursprünglich gebundenen Zuckers gering wäre, würde der dadurch hervorgerufenen Fehler bei den geringen in Betracht kommenden Unterschieden zwischen dem Plasma- und Gesamtblutwerte doch von Bedeutung sein, besonders wenn man, wie später zu besprechen, den Zuckergehalt der Blutkörper berechnet.

Ich habe in einer Anzahl von Fällen untersucht, ob sich die Vermehrung der reduzierenden Substanzen beim Stehen des Blutes nachweisen lässt. Der eine Teil des Blutes wurde zu diesem Zweck direkt in Wasser und 2proz. Salzsäure aufgefangen in der früher von mir beschriebenen Weise und sofort weiter verarbeitet, der andere Teil wurde in einem mit Natriumfluorid beschickten Kolben aufgefangen und stand vor der Eiweissfällung 1 Stunde im Laboratorium. Die Blutmenge wurde in beiden Fällen durch Wägung festgestellt. — Die Resultate der Untersuchungen ergibt die Tabelle I.

Tabelle I.
Reduktionszunahme beim Stehen des Blutes.

Nr.	Diagnose	Blutzuckergehalt sofort pCt.	Blutzuckergehalt nach 1stünd. Stehen pCt.	
1	Potator	0,113	0,111	—
2	(nach 100 g Traubenzucker) Leberzirrhose	0,142	0,145	—
3	(nach 100 g Traubenzucker) Leberzirrhose (nach 100 g Traubenzucker)	0,143 0,148	0,142 0,148	—
4	Erysipel	0,185	0,183	—
5	(nach 100 g Traubenzucker) Diabetes (nüchtern)	0,258	0,240	
6	Leberzirrhose	0,169	0,177	Nach 2stündigem Stehen 0,180 pCt.
7	(nach 100 g Traubenzucker) Gicht	0,108	0,112 0,114	—
8	(nach 100 g Traubenzucker) Gesund	0,086	0,095	—
9	(nach 100 g Traubenzucker) Diabetes (nüchtern)	0,113	0,125	—

1) Lépine, Le diabète sucré. 1909.



In den ersten 4 Fällen sind die Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungen so gering, dass sich keine Schlüsse daraus ziehen lassen. In einem Falle (Nr. 5) ist nach einstündigem Stehen ein erheblich niedrigerer Wert gefunden (vielleicht hat hier infolge unzureichenden Natriumfluoridzusatzes eine Glykolyse stattgefunden). In den letzten 4 Fällen ist der Blutzuckergehalt bei der zweiten Untersuchung höher, zweimal um ca. 10 pCt. Es tritt also scheinbar in einer Anzahl von Fällen beim Stehen des Blutes eine geringe Vermehrung der reduzierenden Substanzen ein, doch ist diese Erscheinung jedenfalls nicht regelmässig nachzuweisen.

Die Resultate der Untersuchungen an nüchternen Personen sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt (Tabelle II).

Tabelle II.

Untersuchungen an nüchternen Personen.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nr.	Diagnose	Zuckergehalt Gesamtblut pCt.	Zuckergehalt Plasma pCt.	Differenz zw. Plasma und Gesamtblut pCt.	Quotient $\frac{\text{Plasma}}{\text{Gesamtblut}}$	Blutkörpervolum pCt.	Zuckergehalt d. Blutkörper (berechnet) pCt.	Differenz zw. Plasma und Blutkörpern pCt.	Quotient $\frac{\text{Plasma}}{\text{Blutkörper}}$
1	Gravida	0,0765 0,074	0,087	0,012	1,16	36	0,058 0,051	0,029 0,036	1,5 1,7
2	Arteriosklerose	0,098	0,105	0,007	1,07	30	0,082	0,023	1,3
3	Urämie	0,105 0,104	0,110	0,005	1,05	34	0,095	0,015	1,2
4	Nephritis	0,111	0,126	0,015	1,14	45	0,093	0,033	1,4
5	Diabetes	0,129	0,138	0,009	1,07	50	0,120	0,018	1,2
6	do.	0,150	0,173	0,023	1,15	47	0,125	0,048	1,4
7	do.	0,153 0,156	0,168	0,014	1,09	—	—	—	—
8	do.	0,165	0,165	0	1,00	27	0,165	0	1,0
9	do.	0,183	0,185	0,002	1,01	42	0,181	0,004	1,0
10	do.	0,243	0,246	0,003	1,01	—	—	—	—
11	do.	0,258	0,265	0,007	1,03	—	—	—	—
12	do.	0,301 0,306	0,323	0,022 0,017	1,07 1,06	21	0,219 0,243	0,104 0,080	1,5 1,3

Mit Ausnahme von Fall 8, in dem die für Gesamtblut und Plasma gefundenen Zahlen genau gleich sind, ist die Zuckerkonzentration im Plasma regelmässig höher gefunden als die im Gesamtblute. Die Differenz beträgt bis zu 0,023 pCt. im Durchschnitt 0,01 pCt. Setzen wir die Differenz in Beziehung zu der Höhe des Blutzuckergehaltes durch Bildung des Quotienten $\frac{\text{Plasmawert}}{\text{Gesamtblutwert}}$ (Spalte 6 der Tabelle), so ergibt sich als höchste Zahl 1,16, als Mittelwert 1,07.

Ist der Volumanteil der Blutkörper (v) in der Bluteinheit bekannt,



so lässt sich aus dem Zuckergehalte von Gesamtblut (GblZ) und Plasma (PlZ) die Zuckerkonzentration in den Blutkörperchen (BlkZ) berechnen:

$$\mathrm{BlkZ} = \frac{\mathrm{GblZ} - \mathrm{PlZ}\ (1 - v)}{v}.$$

Die Differenz zwischen dem Zuckergehalte des Plasmas und dem berechneten Blutkörperwert ist:

$$\mathrm{PlZ} - \mathrm{BlkZ} = \mathrm{PlZ} - \frac{\mathrm{GblZ} - \mathrm{PlZ}\ (1 - v)}{v} = \frac{\mathrm{PlZ} - \mathrm{GblZ}}{v}.$$

Die Gleichung zeigt, dass die Differenz zwischen Plasma- und Blutkörperwert bei gleichem Unterschied zwischen Plasma und Gesamtblut um so grösser wird, je kleiner das Blutkörpervolum ist. Besonders bei kleinem Blutkörpervolum werden also schon geringe Differenzen im Zähler, wie sie im Bereich der methodischen Fehler der Zuckerbestimmung liegen, erhebliche Unterschiede in der für die Blutkörper berechneten Zahl bedingen, wie das auch aus den Fällen der Tabellen II und III hervorgeht, in denen Doppelbestimmungen zwei geringgradig von einander abweichende Werte ergeben haben (Tabelle II Nr. 1, 12; Tabelle III Nr. 2, 18).

Weiter sei an die Ausführungen über den gebundenen Zucker erinnert (S. 423). In den letzten beiden Fällen der Tabelle I würde, vorausgesetzt, dass beim Austritt aus dem Gefäss die gleiche Zuckerkonzentration in Blutkörpern und Plasma geherrscht hätte, und dass die Zunahme der Gesamtblutreduktion beim Stehen des Blutes lediglich dem Plasma zugute gekommen wäre, sich ein Plasmawert von 0,101 pCt., bzw. 0,133 pCt. ergeben (bei Annahme eines Blutkörpervolumens von 40 pCt.), also eine nicht unerhebliche Erhöhung gegenüber dem Gesamtblutwerte von 0,095 pCt. und 0,125 pCt. und dem Blutkörperwerte von 0,086 pCt. und 0,113 pCt. Wenn es auch bei der relativen Seltenheit derartiger ausgesprochener Blutzuckervermehrungen beim Stehen des Blutes, der Regelmässigkeit höherer Reduktionswerte im Plasma nicht wahrscheinlich erscheint, dass das Freiwerden gebundenen Zuckers allein für die höheren Werte im Plasma verantwortlich zu machen ist, so geht doch aus diesen Ueberlegungen hervor, dass man mit der Verwertung der berechneten Blutkörperwerte recht vorsichtig sein muss.

Die Grösse der Differenz zwischen dem Plasmawert und dem berechneten Zuckergehalte der Blutkörperchen beträgt im Höchstfalle 0,104 pCt., im Durchschnitte 0,030 pCt., der Quotient $\frac{\text{Plasmawert}}{\text{Blutkörperwert}}$ ist im Höchstfalle 1,7, im Durchschnitt 1,3.

Der Unterschied im Zuckergehalte von Plasma und Gesamtblut bzw. Blutkörpern ist in den Fällen mit niedrigen Zuckerwerten etwa der gleiche wie bei Hyperglykämien; keineswegs findet sich bei den letzteren eine relative Mehranhäufung von Zucker im Blutplasma.

Die folgende Tabelle (III) gibt Untersuchungen, die zu verschiedenen Zeiten nach der Aufnahme von Kohlehydraten ausgeführt sind.



Tabelle III.

Untersuchungen nach Kohlehydratzufuhr.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Nr.	Diagnose	Untersuchung	Zuckergehalt Gesamtblut pCt.	Zuckergehalt Plasma pCt.	Differenz zw. Plasma und Gesamtblut pCt.	Quotient Plasma / Gesamtblut	Blutkörpervolum pCt.	Zuckergehalt d. Blutkörper (berechnet) pCt.	Differenz zw. Plasma und Blutkörpern pCt.	Quotient Plasma / Blutkörper
1	Gesund	1 Std. nach 100 g Traubenzucker	0,090	0,112	0,022	1,25	—	—	—	—
2	Herzinsuffizienz	do.	0,093 0,096	0,118 0,120	0,022 0,027	1,29 1,23	40	0,053 0,063	0,055 0,067	2,3 1,8
3	Gicht	do.	0,112 0,114	0,129	0,016	1,15	—	—	—	—
4	Nephritis	do.	0,142	0,155	0,013	1,09	45	0,127	0,028	1,2
5	Leberzirrhose	do.	0,143 0,148	0,153 0,155	0,005 0,012	1,03 1,08	—	—	—	—
6	Urämie	do.	0,147	0,160	0,013	1,09	—	—	—	—
7	Leberzirrhose	do.	0,169	0,213	0,044	1,26	39	0,100	0,113	2,1
8	Erysipel	do.	0,182 0,185	0,207	0,024	1,13	—	—	—	—
9	Bleivergiftung	do.	0,213	0,237	0,024	1,11	47	0,185	0,052	1,3
10	Diabetes	1 Std. nach 50 g Weissbrot	0,221	0,231	0,010	1,05	50	0,212	0,019	1,1
11	do.	do.	0,334	0,480	0,146	1,44	—	—	—	—
12	do.	do.	0,361	0,387	0,026	1,07	41,5	0,325	0,062	1,2
13	Gesund	$1^1/_2$ Std. nach 100 g Traubenzucker	0,093	0,075	—0,018	0,8	47	0,113	—0,038	0,7
14	Potator	$1^3/_4$ Std. nach 100 g Traubenzucker	0,111 0,113	0,126	0,014	1,13	—	—	—	—
15	Arteriosklerose	2 Std. nach 100 g Traubenzucker	0,056	0,058	0,002	1,03	46	0,054	0,004	1,07
16	Arteriosklerose	do.	0,092	0,086	—0,006	0,94	40	0,100	—0,014	0,86
17	Carcinoma hepatis	do.	0,111	0,129	0,018	1,16	37	0,081	0,048	1,6
18	Leberzirrhose	do.	0,142 0,145	0,188 0,193	0,043 0,051	1,30 1,36	36	0,051 0,070	0,142 0,118	3,8 2,7
19	Diabetes	do.	0,180	0,225	0,045	1,25	37	0,103	0,122	2,2
20	Akromegalie	do.	0,206	0,240	0,034	1,17	30	0,127	0,113	1,9
21	Diabetes	do.	0,295	0,312	0,017	1,05	47	0,277	0,035	1,1
22	Diabetes	$2^1/_4$ Std. nach 50 g Weissbrot	0,126	0,126	0	1,00	31	0,126	0	1,0
23	do.	$2^1/_4$ Std. nach 100 g Weissbrot	0,325	0,344	0,019	1,06	41,5	0,300	0,044	1,1
24	do.	3 Std. nach 150 g Weissbrot	0,428	0,386	—0,042	0,9	45	0,480	—0,094	0,8
25	do.	4 Std. nach 50 g Weissbrot	0,234	0,228	—0,006	1,0	42	0,243	—0,015	0,9

Die Unterschiede zwischen dem Zuckergehalte von Plasma und Gesamtblut bzw. Blutkörperchen sind auf der Höhe der alimentären Hyperglykämie zum Teil erheblich grösser als beim Nüchternen. Die grösste Differenz (0,144 pCt.) findet sich in Fall 11, in dem der Quotient $\frac{\text{Gesamtblutwert}}{\text{Plasmawert}}$ 1,4 erreicht. Der Quotient $\frac{\text{Plasmawert}}{\text{Blutkörperwert}}$ überschreitet in mehreren Fällen die Zahl 2,0.

Diesen Fällen mit grossen Differenzen stehen Beobachtungen gegenüber, in denen trotz alimentärer Blutzuckersteigerung der Unterschied zwischen Plasma- und Gesamtblutwert nicht grösser ist als beim Nüchternen. Von den 12 Untersuchungen, die 1 Stunde nach der Aufnahme von Kohlehydraten ausgeführt wurden, ist der Quotient $\frac{\text{Plasmawert}}{\text{Gesamtblutwert}}$ 5 mal nicht wesentlich höher als der Durchschnitt der Tabelle II, nur in 4 Fällen überschreitet dieser Quotient die höchste am Nüchternen beobachtete Zahl. Der Mittelwert für den Quotienten $\frac{\text{Plasmawert}}{\text{Gesamtblutwert}}$ ist in diesen 12 Fällen (1 Stunde nach Aufnahme von Kohlehydraten) 1,16 (nüchtern 1,06). — Auch hier findet sich kein ausgesprochener Unterschied zwischen Fällen mit niedrigem und mit hohem Blutzuckergehalte.

In den Untersuchungen, die mehr als 1 Stunde nach der Kohlehydrataufnahme ausgeführt sind, fallen besonders einige Fälle auf, in denen im Gesamtblut höhere Werte gefunden sind als im Plasma. In Fall 13 und 24 sind die Differenzen so erheblich, dass sich ein geringer methodischer Fehler wohl ausschliessen lässt. Die Erniedrigung des Plasmawertes erscheint noch verstärkt, wenn wir bedenken, dass wir sonst stets, auch beim Nüchternen, im Plasma eine höhere Zuckerkonzentration gefunden haben als im Gesamtblute.

Der berechnete Zuckergehalt der Blutkörperchen ergibt in einigen wenigen Fällen trotz erheblicher alimentärer Hyperglykämie einen niedrigen Wert (Nr. 7, 18, 19 u. a.). In der grossen Mehrzahl der Fälle ist dagegen auch der Zuckergehalt der Blutkörperchen erheblich gestiegen.

Genaueren Aufschluss über das Verhalten des Blutkörperchenzuckers geben die folgenden 5 Fälle, in denen mehrere Untersuchungen an der gleichen Person ausgeführt sind[1]). Weiter sind hier einige Beobachtungen am Hunde aufgeführt (Tabelle IV).

Tabelle IV.

Mehrere Untersuchungen an der gleichen Person bzw. demselben Versuchstier.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
				Zuckergehalt				
Nr.	Diagnose	Untersuchung	Blutkörpervolum pCt.	Gesamtblut pCt.	Plasma pCt.	Blutkörper (berechn.) pCt.	Differenz zw. Plasma und Blutkörpern pCt.	Quotient $\frac{\text{Plasma}}{\text{Blutkörper}}$
1	Nephritis	Nüchtern	45	0,111	0,126	**0,093**	0,033	1,3
		1 Std. nach 100 g Traubenzucker		0,142	0,155	**0,125**	0,030	1,2

1) Die Zahlen dieser Untersuchungen finden sich auch in den beiden vorhergehenden Tabellen.



1	2	3	4	5	6	7	8	9
				Zuckergehalt				
Nr.	Diagnose	Untersuchung	Blutkörpervolum	Gesamtblut	Plasma	Blutkörper (berechn.)	Differenz zw. Plasma und Blutkörpern	Quotient Plasma / Blutkörper
			pCt.	pCt.	pCt.	pCt.	pCt.	
2	Diabetes	Nüchtern	50	0,129	0,138	**0,120**	0,018	1,2
		1 Std. nach 50 g Weissbrot		0,221	0,231	**0,212**	0,019	1,1
3	do.	Nüchtern	—	0,243	0,246	—	—	—
		1 Std. nach 50 g Weissbrot		0,334	0,480	—	—	—
4	do.	Nüchtern	47	0,150	0,173	**0,125**	0,048	1,4
		2 Std. nach 100 g Traubenzucker		0,295	0,312	**0,277**	0,035	1,1
5	do.	1 Std. nach 100 g Weissbrot	41,5	0,361	0,387	**0,325**	0,062	1,2
		2¼ Std. nach 100 g Weissbrot		0,325	0,344	**0,300**	0,044	1,1
6	Hund I (Kriegshund)	Nüchtern	43	0,081	0,090	**0,070**	0,020	1,3
		¾ Std. nach 100 g Traubenzucker		0,213	0,264	**0,146**	0,118	1,8
		2 Std. nach 100 g Traubenzucker		0,243	0,282	**0,191**	0,091	1,5
7	Hund II (Boxer)	Nüchtern	36	0,081	0,087	**0,069**	0,018	1,3
		1 Std. nach 80 g Traubenzucker		0,150	0,159	**0,133**	0,026	1,2
8	do.	Nüchtern	36	0,082	0,087	**0,072**	0,010	1,1
		5/4 Std. nach 120 g Traubenzucker		0,223	0,174	**0,311**	—0,137	0,6

Von den 7 in Betracht kommenden Fällen ist 6 mal eine erhebliche Zunahme des Blutkörperzuckers eingetreten, in der Mehrzahl der Fälle derart, dass die Differenz zwischen Plasma- und Blutkörperchenwert nicht zugenommen hat. In vollem Gegensatz hierzu ist in Fall 3, wie man auch das Blutkörpervolum annimmt, eine erhebliche Abnahme des Blutkörperzuckers erfolgt (bei Annahme eines Blutkörpervolumens von 40 pCt. nüchtern 0,238 1 Stunde nach der Kohlehydrataufnahme 0,115); die Blutkörperchen müssen hier einen Teil ihres Zuckers in das Plasma ausgeschüttet haben. Aehnliche Beobachtungen sind unter verschiedenen Bedingungen von Rona und Takahashi[1]), E. Frank und Bretschneider[2]) und Höber[3]) gemacht. — In dem letzten Versuche findet sich, 5/4 Std. nach Zufuhr einer sehr grossen Traubenzuckermenge bei hoher alimentärer Hyperglykämie im Plasma ein wesentlich niedrigerer Wert als im Gesamtblute.

1) Rona und Takahashi, Biochem. Zeitschr. 30. 1911. S. 99.
2) Frank und Bretschneider, Zeitschrift f. physiolog. Chemie. 71. 1911. S. 157.
3) l. c.

Kurz zusammengefasst hat sich folgendes ergeben:

Am nüchternen Patienten wurde im Plasma ein etwas höherer Zuchergehalt festgestellt als im Gesamtblute resp. in den Blutkörperchen. Auf der Höhe der alimentären Hyperglykämie war die Differenz zwischen Plasma- und Gesamtblutwert in einer Reihe von Fällen erheblich grösser. In anderen Fällen war jedoch schon eine Stunde nach der Kohlehydrataufnahme bei erheblicher alimentärer Hyperglykämie ein Ausgleich eingetreten, derart, dass der Unterschied zwischen den beiden Werten nicht grösser war als beim Nüchternen. Die Berechnung des Zuckergehaltes der Blutkörperchen ergab, dass dieser bei alimentärer Hyperglykämie in der Mehrzahl der Fälle wesentlich gestiegen war; nur in wenigen Fällen blieb die Zuckerkonzentration in den Blutkörpern relativ niedrig, einmal nahm sie bei erheblicher Steigerung des Gesamtblutzuckers sogar ab. Eine gewisse Zeit nach der Aufnahme von Kohlehydraten wurde wiederholt im Plasma eine geringere Zuckerkonzentration gefunden als im Gesamtblute.

Die Zunahme der Zuckerkonzentration in den Blutkörperchen, die auch bei der schnell vorübergehenden alimentären Hyperglykämie in der Mehrzahl der Fälle eintritt, stimmt überein mit der in vitro festgestellten Permeabilität der menschlichen Blutkörper für Traubenzucker [Rona und Döblin[1]) Höber[1]), Masing[1])].

Die Verschiedenheiten in der Differenz zwischen Plasma- und Blutkörperchenwert nach Kohlehydratzufuhr lassen sich durch den zeitlichen Ablauf der alimentären Hyperglykämie erklären, indem man annimmt, dass beim Uebertritt des Zuckers in den Kreislauf zunächst die Zuckerkonzentration des Serums steigt, dass sich die Blutkörperchen dann erst sekundär in individuell verschiedenem Grade und mit verschiedener Schnelligkeit mit Zucker anreichern. Beim Sinken der Hyperglykämie würde dementsprechend zunächst der Zuckergehalt des Serums vermindert werden und die Blutkörper daraufhin ihren Zuckerüberschuss abgeben. So würde sich der zunächst auffallende Befund erklären, dass man zu einer bestimmten Zeit nach der Kohlehydrataufnahme, beim Abklingen der Hyperglykämie, unter Umständen im Plasma weniger Zucker findet als in den Blutkörpern, vielleicht infolge einer plötzlichen erheblichen Zuckerabgabe (Glykosurie?).

Auch die am Nüchternen festgestellten höheren Werte im Plasma werden verständlich, wenn wir berücksichtigen, dass der Nüchternwert nicht das Blutzuckerminimum darstellt. Wir finden bekanntlich oft eine gewisse Zeit nach der Nahrungsaufnahme niedrigere Zahlen als beim

1) l. c.



Nüchternen, was sich so erklären lässt, dass auch im nüchternen Zustande ein Zuckertransport von den zentralen Zuckerdepots zur Peripherie stattfindet, während kurze Zeit nach einer alimentären Hyperglykämie ein derartiger Zuckertransport nicht nötig ist, der Blutzucker also auf den Minimalwert sinken kann. Es ist denkbar, dass zur Zeit dieses Minimalwertes die gleiche Zuckerkonzentration in Blutkörpern und Plasma vorhanden ist, dass schon der geringe Zuckertransport bei der nüchternen Person eine Erhöhung des Plasmawertes hervorruft, die jedoch nicht ausreicht, um ein Eindringen von Zucker in die Blutkörperchen zu bewirken.

Ein dieser Annahme entsprechendes Resultat ergab die Untersuchung an einem Hunde, der nach mehrtägigem Hungern seit 2 Stunden mit Strychnin vergiftet war, bei dem also die zentralen Zuckerdepots erschöpft, und damit ein Zuckertransport ausgeschlossen war. Es fand sich hier im Blute der Arteria femoralis in Gesamtblut und Plasma der gleiche Zuckergehalt von 0,078 pCt. Weiter stimmen mit den obigen Erklärungen überein die Beobachtungen in Fall 6 der Tabelle IV, in dem sich bei steigender Hyperglykämie die Blutkörper unter Verkleinerung der Differenz gegen das Plasma mit Zucker anreichern, sowie der Fall 5 der Tabelle IV, in dem bei sinkendem Blutzuckergehalte der Wert für das Plasma mehr herabgeht, als der für das Gesamtblut, so dass sich die Differenz zwischen beiden Werten ebenfalls verkleinert.

Für die praktische Anwendung der Blutzuckerbestimmung ist zunächst von Bedeutung, dass die Werte für Gesamtblut und Plasma am Nüchternen bei niedrigem und hohem Blutzuckergehalt etwa die gleichen geringen Differenzen aufweisen. Es wird deshalb kaum nötig sein, regelmässig beide Werte zu bestimmen, wie das von einigen Autoren gefordert wird, und es wird keinen wesentlichen Unterschied machen, ob man die Bestimmung im Gesamtblute oder Plasma ausführt. Die Differenzen liegen ja sogar in der Mehrzahl der Fälle innerhalb der Fehlergrenzen, mit denen man bei Anwendung verschiedener Reduktionsmethoden rechnen muss, wie sie sich bei manchen, klinisch brauchbaren Methoden sogar in Doppelbestimmungen finden.

Bei der diagnostischen Untersuchung auf alimentäre Hyperglykämie wird man dagegen zunächst das Gesamtblut für die Zuckerbestimmung benutzen. Bei den grossen Differenzen in der Zuckerverteilung auf Blutkörperchen und Plasma würde man bei der alleinigen Untersuchung des Plasmas in den Fällen mit erheblicher Zuckeranreicherung der Blutkörperchen relativ zu niedrige Zahlen bekommen gegenüber den Fällen, in denen die Blutkörper keinen oder wenig Zucker aufgenommen, oder sogar Zucker an das Serum abgegeben haben. Für bestimmte Fragestellungen (z. B. die Zuckerdurchlässigkeit der Nieren) ist demgegenüber die Zuckerkonzentration im Serum massgebend. Hier wird uns aber die einmalige Untersuchung nur ein Notbehelf sein, bis uns die kontinuierliche Verfolgung der Blutzuckerschwankungen möglich ist.



XXIII.

Polyglobulie und Lebererkrankung.

Von

Prof. **M. Mosse** (Berlin).

(Hierzu Tafel VII.)

In einer nicht beträchtlichen Anzahl von Beobachtungen ist das gleichzeitige Vorkommen von Polyglobulie und Lebererkrankungen beschrieben worden. Ich selbst (1) habe vor einigen Jahren die Krankengeschichte eines Patienten mitgeteilt, bei dem die klinischen Beobachtungen das Vorhandensein einer „Polyzythämie mit Urobilinikterus und Milztumor" erwiesen. Da mir Gelegenheit geboten war, über den Sektionsbefund des damals mitgeteilten Falles etwas Näheres zu erfahren, die Krankengeschichte selbst durch einige Daten zu ergänzen und histologische Untersuchungen der Leber und der Milz vorzunehmen, so soll im Folgenden auf die Frage des gleichzeitigen Vorkommens von Polyglobulie und Lebererkrankung des näheren eingegangen werden. Dies dürfte um so eher berechtigt erscheinen, als auch in den neuesten ausführlichen Bearbeitungen der Polyzythämie, die von Lutenbacher (2) und von Lucas (3) herrühren, die Frage nicht erschöpfend genug behandelt wird, und als andererseits in den zu erwähnenden Einzelarbeiten ebenfalls keine ausreichende Darstellung der einschlägigen Literatur gegeben wird.

Taussig (4) war wohl der erste, der auf die bei Phosphorvergiftungen vorkommende Polyglobulie hinwies. Er beobachtete in wechselnder Zeit nach der Phosphorvergiftung beim Menschen oft entsprechend dem Höhepunkte des klinischen Vergiftungsbildes teils plötzliche, teils allmählich ansteigende vorübergehende Zunahme der roten Blutkörperchen — bis zu 8 Millionen —, oft wenige Stunden danach Abfall zur Norm; es bestand keine Steigerung des Hämoglobingehalts. Die Beobachtungen von Taussig wurden durch v. Jaksch (5) bestätigt. Silbermann (6) berichtet zusammenfassend über 118 Fälle von Phosphorvergiftung, die auf der v. Jakschschen Klinik beobachtet wurden; in 20 Fällen fanden sich Zahlen von 6—7, in 11 Fällen Zahlen von 7—8, in 3 Fällen Zahlen von über 8 Millionen Erythrozyten.

Guinon, Rist und Simon (7) geben Bericht (1904) über ein 10jähriges, aus gesunder Familie stammendes Mädchen mit Splenomegalie und einem Ikterus, der seit dem 5. Lebensjahre des Kindes in wechselnder Stärke bestand. Während das Vorhandensein einer Cholämie konstant



war, konnte eine Cholurie nicht immer nachgewiesen werden. Gleichzeitig bestand eine Zyanose von wechselnder Stärke bei im übrigen normalem Verhalten des Herzens und der Lungen und eine Polyglobulie (bis 7,6 Millionen), die aber ebenfalls an Intensität wechselte; zu anderen Zeiten fanden sich normale, zuweilen auch subnormale Werte für die Zahl der roten Blutkörperchen. Die Resistenz der Erythrozyten erwies sich stärker als normal. Die Autoren glauben, dass der Fall der Gruppe des Hayem-Minkowskischen Krankheitsbildes zuzurechnen oder wenigstens als ein diesem Typ verwandter aufzufassen sei.

Türk (8) teilt (1904) die Krankengeschichten von zwei Fällen der Erkrankungen der Leber und gleichzeitiger Polyglobulie mit. In dem einen Falle handelte es sich um einen 36jährigen Patienten mit grosser Leber, bis zum Darmbeinkamm reichender Milz und sehr reichlichem Urobilingehalt des Urins. Keine Zyanose der Lippen, der Wangen oder Ohren. Das Blut enthielt 9,7—10,4 Millionen rote Blutkörperchen. Der andere Fall betraf eine 35jährige Frau mit gelblich-subikterischer Hautfarbe, Skleralikterus, vergrösserter Leber und Milz, starkem Urobilingehalt des Harns und einem Erythrozytengehalt von 7,3—8 Millionen. Während der Beobachtung nahm der Ikterus zu und im Harn trat viel Gallenfarbstoff auf. Mit Rücksicht auf dieses cholämische Endstadium stellte Türk die Diagnose auf eine wahrscheinlich biliäre Zirrhose der Leber mit besonders grossem Milztumor und einer Hyperplasie des erythroblastischen Myeloidgewebes. Die am 8. Oktober 1902 von Dozent Stoerk vorgenommene Sektion ergab: „Zirrhose der Leber mit Atrophie des linken Lappens und sekundärer Vergrösserung des rechten durch regenerative Hypertrophie (multiple Adenombildung). Chronischer Milztumor. Konsistenz der Leber derb, lederartig. Auf der graubraunen Schnittfläche wölben sich im Bereiche des rechten Lappens zahlreiche licht-olivgrüne bis kirschengrosse Knoten vor; im übrigen das Parenchym ziemlich strukturlos. Lebergewicht 1600 g. Milzgewicht 930 g. Auf der Schnittfläche der Milz das Bindegewebsgerüst nicht sicher vermehrt. Milzparenchym fest, dunkelrot gefärbt. Milz und Leber sind durch teilweise recht feste Synechien mit der Umgebung verwachsen. Das Mark der Röhrenknochen ist gleichmässig dunkelrol, ziemlich fest. Diffuse Blutungen der Magendarmschleimhaut. Oesophagusvenen nicht erweitert. Auch sonst wenig auffällige Venenabnormitäten.“ — Bei dem zweiten Falle handelte es sich nach Türk sicher, in dem ersten wahrscheinlich um zirrhotische Vorgänge in der Leber, und die vorhandenen Milztumoren seien zwar auffällig, aber nicht so gross, dass man sie nicht sekundär aus der Zirrhose zu erklären vermöchte. Türk kommt zu der Erwägung, ob nicht überhaupt eine primäre Erkrankung des erythroblastischen Apparates im Myeloidgewebe im Sinne einer Hyperplasie mit funktioneller Mehrleistung bestehen und als Ursache des Krankheitsbildes angenommen werden könne.

Neuerdings (1912) erklärt Türk (3) die von ihm beschriebenen Fälle von Vermehrung der roten Blutkörperchen mit zirrhotischen Leberveränderungen als Erythrozytosen und er möchte sie von dem Krankheitsbilde der Erythrämie absondern. Türk fasst die Erythrozytenvermehrung als einen sekundären Vorgang auf; er hebt selbst hervor, dass allerdings noch keine Begründung dafür gefunden sei, warum diese nur bei einer so geringen Zahl von Zirrhosen gegenüber der sonst oft bestehenden Blutanämie zustande komme. Er hält es für möglich, dass dieselben Giftstoffe, die in starker Konzentration bei der Bantischen Krankheit zu einer chronischen Anämie führen, in anderen Fällen von Seiten der erkrankten Milz in einem viel geringeren Ausmasse geliefert werden, sodass die von ihnen hervorgebrachten Schädigungen den Anstoss zu einer Hyperkompensation von Seiten des Markgewebes geben. So habe man eine Brücke zwischen der Bantischen Krankheit mit ihrer Milzschwellung und Anämie und der Polycythaemia megalosplenica. Diese Brücke füge auch die zirrhotischen Leberveränderungen dem so geschlossenen Kreise ein; denn Milz und Leber hätten ja zweifellos einen innigen funktionellen Zusammenhang, und ebenso Milz und Markgewebe.

Eine ähnliche Beobachtung teilt Axel Blad (10) (1905) mit. In einem Falle von Polyzythämie wurde die Milzexstirpation vorgenommen. Einige Stunden nach der Operation trat der Exitus infolge profuser innerer Blutung ein. Die exstirpierte Milz war 32 cm lang und $12^1/_2$ cm breit; sie wog 790 g. Sie enthielt einige kleinere Infarkte. Die Leber war kaum vergrössert. Bei mikroskopischer Untersuchung zeigte die Milz einfache Hyperplasie, die Leber beginnende Zirrhose. Ueber das makroskopische Aussehen des Knochenmarkes keine Angaben. Die mikroskopische Untersuchung gelang nicht. In diesem Zusammenhange zu erwähnen ist der bekannte Fall von Lommel (11) (1906), bei dem es sich um Polyglobulie bei einer langsam fortschreitenden mit allmählicher Verödung des Pfortaderkreislaufes einhergehenden entzündlichen Thrombosierung venöser Kollateralbahnen handelte, die die untergegangene Pfortader ersetzt hatten. Lommel betont, dass nach den Angaben der Literatur die Leberzirrhose mit ungefähr normalen oder subnormalen Blutkörperchenzahlen einhergehe. Geringfügige Steigerung der Zahlen der roten Blutkörperchen würde wohl infolge vorübergehenden Wasserverlustes nach der Punktion des Aszites beobachtet. Vielleicht sei die schwere Schädigung des Organismus bei Leberzirrhose ein Hindernis für Erythrozytenneubildung. Auch bei chronischen Pfortaderthrombosen bzw. Obliterationen scheine eine Polyglobulie nicht häufiger vorzukommen. In einigen genauer mitgeteilten Fällen von Pfortaderstauungen (von Saxer, Umber, Schulz und Müller u. a.) würden meistens anämische Blutveränderungen mitgeteilt. In der Tat lehrt ein Blick in die vorliegende Literatur [cf. Strauss und Rohnstein (12) und die ein grosses Material bringende Arbeit von Maurice Perrin (13)], dass in der



Regel normales oder subnormales Verhalten der Zahl der roten Blutkörperchen bei der Leberzirrhose zu finden ist. In einer geringen Anzahl von nicht zirrhotischen Lebererkrankungen, die Perrin als Hyperhepatien bezeichnet, ging diese Hyperhepatie mit Hyperglobulie einher. Hess und Saxl (14) berichten über eine Anzahl von Fällen von Leberzirrhose mit Polyglobulie. Diese beiden Autoren teilen im ganzen 14 Fälle mit: darunter 6 Herzfehler z. T. mit Stauungsleber, 1 Fall von hypertrophischer Leberzirrhose ohne Ikterus (7,4 Millionen rote Blutkörperchen), ein Fall von Milztumor mit Lebervergrösserung (5,28 Millionen rote Blutkörperchen), ein Fall von Leberzirrhose (7,2 Millionen rote Blutkörperchen), ein Fall von Leberzirrhose (6 Millionen rote Blutkörperchen), zwei Fälle von Concretio cordis, eine Stauungsleber. Hess und Saxl kommen auf Grund früherer experimenteller Versuche und interessanter theoretischer Ueberlegungen zu dem Schlusse, dass die Polyglobulie bei einer Lebererkrankung darauf beruhe, dass das normale Vermögen der Leber, Hämoglobin zu zerstören, gehemmt sei. Sie konnten zeigen, dass Gifte, von denen früher nachgewiesen wurde, dass sie in geringer Dosis eine Hemmung der Hämoglobinzersetzung in der überlebenden Leber ausüben, in entsprechend kleinen Mengen beim Menschen deutliche Polyglobulie hervorriefen.

Eine weitere wichtige Beobachtung wird von Hamilton und Morse (15) mitgeteilt. Bei einer Patientin mit gelblicher Haut und geringer gelblicher Verfärbung der Skleren, geringer Zyanose, sowie mit Lebervergrösserung ergab die Blutuntersuchung eine Polyglobulie von 7,4 bis 7,7 Millionen roter Blutkörperchen. Bei der Sektion zeigte sich eine Zirrhose mit zentraler Nekrose vieler Acini und einer Vermehrung des inter- und intralobulären Bindegewebes. Die Milz war hart, die Follikel an Zahl und Grösse verändert; es bestand eine Vermehrung des Pulpabindegewebes. Das Knochenmark zeigte erythroblastische Wucherung; auch in der Milz, in der Leber und in den Lymphdrüsen fand sich vielfach eine Ansammlung roter Blutkörperchen. — Von Julius Löwy (16) wird kurz ein Fall von Thrombose und hochgradiger Stase im Pfortadergebiet mit $8^1/_2$ Millionen Erythrozyten erwähnt.

Die letzte Beschreibung eines einschlägigen Falles rührt wohl von Chauffard und Troisier (17) her; diese berichten (1913) über einen 52jährigen Mann mit Polyzythämie, Bilirubin im Serum, Urobilin im Harn und den Erscheinungen eines Pfortaderverschlusses mit Aszites. Die Autoren erörtern die Wahrscheinlichkeit einer Pfortaderthrombose und einer sekundären Leberzirrhose. In der Besprechung des Falles betonte Vaquez ausdrücklich die Merkwürdigkeit der Beobachtung. Chauffard und Troisier meinen, dass es sich in den von Türk sowie von Guinon, Rist und Simon mitgeteilten Fällen um eine Knochenmarksreaktion gehandelt habe, die sekundär der Erythrolyse gefolgt sei, ebenso wie in den Beobachtungen von Polyglobulie



nach Anfällen von paroxysmaler Hämoglobinurie (Pel, Tixier und Troisier).

Im Jahre 1907 habe ich (1) die Krankengeschichte eines Patienten mitgeteilt, bei dem das klinische Bild durch das Syndrom Polyzythämie, Urobilinikterus und Milztumor ausgezeichnet war.

Es handelte sich um einen 58jährigen Patienten Oskar B. Er hat als Kind Masern gehabt, hat 3 Jahre lang gedient, mit 30 Jahren geheiratet. Er hat 13 Kinder gehabt, von denen 10 im Alter von $1-1^1/_2$ Jahren gestorben sind; eine Totgeburt; 3 Kinder leben und sind gesund. Vor 6 Jahren ging er zum Arzt wegen Schmerzen im Leib links unter der Rippe, er musste viel liegen, wurde später in einem städtischen Krankenhause behandelt und von dort nach seiner Angabe mit der Diagnose Milz- und Leberschwellung entlassen. Dann ging er wieder von Zeit zu Zeit zum Arzte, vor zwei Jahren war er ebenfalls in einem hiesigen Krankenhause fünf Wochen lang in Behandlung. — Irgend eine Geschlechtskrankheit hat Patient nicht durchgemacht. Bis zum 30. Lebensjahre hat er nie Schnaps getrunken, dagegen täglich mehrere Gläser Bier, und seit dem 30. Jahr täglich 1—2 Glas Schnaps. Der Urin war seit Jahren dunkel, aber nicht so sehr wie in der letzten Zeit.

Status: 1907. Der mittelgrosse, abgemagerte Mann zeigt eine gelbgraue, nicht zyanotische Hautfarbe. Skleren deutlich ikterisch. Dieses eigentümliche Hautkolorit soll nach Angabe der Frau des Patienten etwa seit vier Jahren bestehen. An den Oberschenkeln finden sich spärlich, an den Unterschenkeln reichlich bis linsengrosse, blaurote, auf Druck nicht verschwindende Flecken (Hautblutungen). Venen an den Unterschenkeln erweitert, leichtes Knöchelödem. Die roten Flecken wachsen und gehen wieder zurück. Die Haut der Unterschenkel ist atrophisch, pigmentiert, zum Teil sind noch braune, kreisförmige Schatten erkennbar.

Ueber der rechten Lungenspitze besteht leichte Schallabschwächung und unbestimmtes Atmen. Die Herztöne sind leise, aber rein und regelmässig. Das Abdomen ist stark aufgetrieben, die Venen um den Nabel sind erweitert, besonders die nach rechts gehenden. Es besteht starke Rektusdiastase. Die Leberdämpfung beginnt am oberen Rand der siebenten Rippe und ist nach unten nicht verbreitert, die Leber ist druckempfindlich. Die Milz ist fühlbar, die Milzdämpfung beginnt in der Axillarlinie an der zehnten Rippe, geht nach unten einen Querfinger unterhalb der Nabellinie bis zur Höhe der Spina iliaca anterior superior. Der Tumor ist hart, besonders an den Rändern druckempfindlich, mit der Atmung verschieblich. Der Urin ist dunkel, die Urinmengen sind normal. Er ist frei von Eiweiss und Zucker. Bilirubin ist nicht nachweisbar, dagegen deutlich Urobilin. Blutuntersuchungen wurden wiederholentlich vorgenommen, es ergaben sich für die roten Blutkörperchen Werte in der Höhe von 6750000 bis 7825000, für die weissen in der Höhe von 12—13000. Die roten Blutkörperchen sind gleich an Grösse, unter den weissen finden sich die Leukozyten mit neutrophilen Granulationen stets vermehrt:

(z. B. 82 pCt. neutrophile Leukozyten,
3 „ eosinophile Leukozyten,
1 „ Mastzellen,
2 „ einkernige Leukozyten,
2 „ Myelozyten.)



Der Hämoglobingehalt nach Sahli beträgt 100—110 pCt.

Die Untersuchung des Blutserums, die einmal vorgenommen wurde, ergab deutlich Urobilin, dagegen kein Bilirubin — nach der Methode von Syllaba untersucht.

Der Patient ist im Jahre 1911 im Krankenhause Moabit ad exitum gekommen. Durch das Entgegenkommen des Herrn Prof. Benda bin ich

in der Lage, hier über den Sektionsbefund zu berichten, ebenso über die histologische Untersuchung der mir zur Verfügung gestellten Stückchen der in toto aufgehobenen Milz und Leber[1]). Herr Prof. Klemperer war so freundlich, mir die im Krankenhause Moabit gemachten klinischen Notizen zur Veröffentlichung zu überlassen.

Krankenjournal des Krankenhauses Moabit (30. 5. 02 bis 30. 6. 02): Blass zyanotischer Mann. Milztumor bis zur Mittellinie in Nabelhöhe gehend. Blutbefund: Hämoglobin 100 pCt., 4—5000 Leukozyten. Keine Veränderung der roten Blutkörperchen. Diagnose: Emphysem, Bronchitis. Tumor lienis.

Status: 24. 5. 1911. Seit drei Wochen Aszites und geschwollene Füsse. 3 Kognak und 4 Glas Bier allerhöchstens pro Tag. — Stark abgemagert, Haut schlaff, blass, ikterisch. Keine Drüsenschwellungen. Starker Aszites. Starkes Oedem. Diffuse Hautblutungen am linken Arm und an beiden Beinen. Konjunktivalblutung rechts. Arterie: gespannt, hart. Abdomen stark aufgetrieben, deutlich Aszites. Milz stark vergrössert, reicht fast bis zum Nabel, hart, schmerzhaft. Leber nicht palpabel. Blut: 5200000 rote, 8400 weisse. Tod: 29. 5. — Klinische Diagnose: Pseudoleucaemia lienalis (Banti?) mit Stauungserscheinungen und Blutungen. — Sektionsdiagnose: Leberzirrhose, Thrombophlebitis im Pfortadergebiet.

Sektionsprotokoll (Prof. Benda vom 30. 5. 1911): Hauptkrankheit: Leberzirrhose, Thrombophlebitis im Pfortadergebiet. Todesursache: Pseudoleucaemia lienalis (Banti?) mit Stauungserscheinungen und Blutungen. Haut, Fettgewebe, Muskulatur, Knochen: starke Oedeme der unteren Körperhälfte. Zyanose des Gesichts. Caput medusae. Gefässsystem: Myodegeneratio cordis. Atherosklerose der Aorta und Coronarien. Schwielen der Papillarmuskulatur. Dilatation des linken Ventrikels. Braune Herzatrophie. Zirkumskripte Verkalkung des Stammes der V. portae. Ausgedehnte Thrombophlebitis der V. lienalis und V. portae. Starke Venenektasien im Lig. teres und der vorderen Bauchwand. Respirationsorgane: Spitzennarben beiderseits. Hyperämie, Oedem, geringes Randemphysem. Pleuraadhäsionen. Peritoneum, Netz: Aszites. Blut und blutbildende Organe einschl. Milz: Hochgradige weiche Hyperplasie der Milz. Hämatopoetische Metamorphose des Knochenmarks. Anthrakose der Bronchialdrüsen. Harnapparat: Nephritis parenchym. Vereinzelte Nierenzysten. Kalkinfarkte der Papillen. Verdauungsorgane, Radix mesenterii: Stauungskatarrh des Magens und Darms. Leber: Grossknotige atrophische Leberzirrhose.

Histologischer Befund. Leber: Deutliche Zunahme des interazinösen Bindegewebes mit lymphozytärer Infiltration. Auch innerhalb der einzelnen Läppchen deutliche Bindegewebsentwicklung. Die Zwischenräume zwischen einzelnen Leberzellenreihen erscheinen breiter als normal; diese Zwischenräume sind zum Teil stark mit roten Blutkörperchen angefüllt, in ihnen auch vereinzelte weisse. Reichlich eisenhaltiges Pigment nachweisbar (Berlinerblaureaktion). — Milz: Die Milzkapsel erscheint verdickt. Follikel klein und spärlich. Die Pulpa ist stark verbreitert. Diese Verbreiterung ist dadurch hervorgerufen, dass die Pulpazellen gleichsam auseinander gedrängt erscheinen durch grosse Mengen von Erythrozyten. Die Erythrozytenansammlungen sind an Grösse wechselnd, sie sind an einigen Stellen weniger stark, in anderen beherrschen sie das mikroskopische Bild vollkommen. Die venösen Sinus erscheinen deutlich

1) Die anderen Organe waren nicht mehr aufgehoben.



erweitert und blutreich. Die kleinen Milzvenen sind mit z. T. organisierten Thrombenmassen angefüllt. Auch die arteriellen Milzgefässe enthalten mehr Blut als in der Norm. Es besteht starke Pigmentanhäufung; das Pigment erweist sich als eisenhaltig (Berlinerblaureaktion). —

Es kann die Frage aufgeworfen werden, ob das skizzierte Bild der Milz allein durch den Zustand der Stauung zu erklären ist. Auch bei der Stauung haben wir ja einen Blutreichtum der Pulpa und zwar ist dieser Blutreichtum, worauf Sokoloff (18) aufmerksam gemacht hat, im allgemeinen weniger reichlich bei den chronischen Zuständen, als bei den akuten venösen Hyperämien. In unserem Falle handelt es sich aber zweifellos um einen chronischen Zustand, da wir ja durch die Krankengeschichte von dem langen Bestehen des Milztumors unterrichtet sind. Des weiteren dürfte schon das makroskopische Verhalten der Milz dagegen sprechen, dass eine Stauung allein oder vorwiegend die Milzhyperplasie erklären könnte; der Obduzent hebt ausdrücklich die weiche Beschaffenheit des Milztumors hervor; bei der Stauung finden wir hingegen derbe, harte Milztumoren.

Die Beschaffenheit der Milz erinnert dagegen durchaus an den Zustand der Milz bei der typischen Vaquezschen Krankheit; ebenso gehört die Anfüllung der Leberzellenzwischenräume mit Erythrozyten zu diesem Bilde entsprechend der starken Blutfülle der Organe überhaupt.

In einem Falle von Vaquezscher Erkrankung, in dem ich noch auf den Wunsch von Senator die Milz und das Knochenmark histologisch untersucht habe, so dass ein Vergleich der Präparate möglich war, zeigte die Milz die in der Literatur beschriebene überaus starke Blutüberfüllung dieses Organs.

Ueberblickt man nun die mitgeteilten fremden, sowie meine eigene Beobachtung, so wird man zu dem Schluss kommen, dass in einer Reihe von Fällen derselbe Befund erhoben wurde: intra vitam Polyzythämie mit Urobilinikterus und Milztumor, bei der Sektion blutreiche Milz, hyperplastisches rotes Knochenmark, in der Leber die Zeichen von Zirrhose.

Es dürfte deshalb nicht zweifelhaft sein, dass wir eine Gruppe von Beobachtungen vor uns haben, die in dieselbe Kategorie gehören und es fragt sich nur, wie diese Fälle aufzufassen sind.

Am wenigsten wahrscheinlich erscheint die primäre Natur der Zirrhose; schon das klinische Bild, besonders der Ikterus, der in den verschiedenen Fällen zur Beobachtung kam, spricht dagegen, dass wir hier etwa das typische Bild der Laennecschen Zirrhose vor uns haben. In dem von mir beobachteten Falle war der anatomische Befund durch eine Sklerose der Pfortader, sowie durch eine ausgedehnte Thrombose der Pfortader und der Milzvenen ausgezeichnet. Es ist deshalb naheliegend, die Pfortadererkrankung in den Mittelpunkt des ganzen Bildes zu stellen; die Erkrankung hat sicherlich schon ein Jahrzehnt bestanden; wir wissen,



dass in den Fällen von Umber (19) die Entstehung der Pfortaderobliteration nach dem Urteil von v. Recklinghausen schon Dezennien, wenigstens 20—30 Jahre zurücklag, ja vielleicht angeboren war. Marchand (20) und Simmonds (21) berichten über Pfortadererkrankungen im Kindesalter. Aber Simmonds hebt hervor, dass die Milzschwellung eine derbe sei und auch aus anderen Beobachtungen, wie aus denjenigen von Edens (22), von Tansini und Morone (23), sowie von Hart (24) u. a. geht hervor, dass der Milztumor beim Verschluss der Pfortader, bzw. der Milzvene durch eine starke Bindegewebsentwicklung ausgezeichnet ist. Die weiche Beschaffenheit des Milztumors, der Mangel eines erheblichen Bindegewebsreichtums in unserem Falle spricht durchaus dagegen, dass die Splenomegalie durch die Erkrankung der Pfortader oder der Milzvene erklärt werden könne.

Weiterhin erscheint von Belang, dass, worauf schon Lommel aufmerksam gemacht hat, nach Pfortaderverschluss gemeinhin eine Anämie zur Beobachtung kommt, nicht wie in unserem Falle eine Polyglobulie; auch die Beobachtungen von Edens, sowie von Tansini und Morone betreffen Fälle von Splenomegalie und Anämie.

Es bleiben also noch drei Möglichkeiten einer Erklärung des Krankheitsbildes Polyzythämie mit Urobilinikterus und Milztumor. Es könnte die Erklärung von Hess und Saxl auch für unsere Fälle zu Recht bestehen (primär: Verlust der hämoglobinzerstörenden Funktion der Leber durch eine Leberzellalteration); zweitens Türks Erklärung einer sekundären Erythrozytose; endlich diejenige Erklärung, die ich selbst gelegentlich des von mir gegebenen Krankheitsberichtes aufgestellt habe:

„Was die Pathogenese des Krankheitsbildes anbelangt, so dürfte als anatomische Ursache eine primäre diffuse Knochenmarkserkrankung, die sich in einer Zunahme der roten Zellen, sowie der Leukozyten und in den beschriebenen Veränderungen des mikroskopischen Bildes offenbart, anzusehen sein. Diese führt sekundär zum Entstehen des Milztumors, der als spodogener aufzufassen ist. Ob das Zustandekommen des Urobilinikterus lediglich durch das Zugrundegehen der roten Blutkörperchen in der Zirkulation zu erklären ist, ob dabei eine Alteration der Leberzellen, die vielleicht auf den Abusus alcoholicus zum Teil oder ganz zurückgeführt werden kann, mit im Spiele ist, mag dahingestellt bleiben. Die Beantwortung dieser Frage kann nur durch anatomische Untersuchung gegeben werden."

Die letzte Erklärung des Krankheitsbildes Polyzythämie, Urobilinikterus und Milztumor, diejenige einer primären Knochenmarkserkrankung, scheint mir auch heute noch und zwar gerade auf Grund der verschiedenen Sektionsbefunde zu Recht zu bestehen. Sie dürfte wohl am ersten das Krankheitsbild erklären. Die Zirrhose — und mit ihr die Pfortadererkrankung — ist als sekundärer Vorgang aufzufassen. Die Leber wird geschädigt durch die Mehrleistung, die ihr



infolge der Verarbeitung von übergrossem, vielleicht auch krankhaftem Material erwächst[1]).

Wissen wir doch heute durch Kretz (25), dass die Leberzirrhose keine Krankheitsentität darstellt. Kretz betont, dass mit der Auffassung der Zirrhose als herdweise rekrudeszierende, durch eingeschobene Parenchymregenerationen modifizierte chronische Atrophie jeder Grund entfalle, die Zirrhose als Krankheitsentität zu betrachten. Die Trias: granulierte Leber, Milztumor, Portalstauung sei so wenig ein Prozess eigener spezifischer Art, wie Stauung und Oedem bei insuffizienter Triebkraft des Herzens; die Pathologie kenne heute die zyanotische Symptomenreihe nur als Folge der ursächlichen Herzklappen-, Herzmuskel-, Gefäss- oder Lungenerkrankung und ebenso sei die granulierte zirrhotische Leber in Wahrheit nichts anderes wie der Folgezustand von Leberzellendegenerationsattacken.

Die Leberzirrhose würde dann weiterhin die Erkrankung im Gebiete der Pfortader, sowie die Oesophagusvaricen (Fall von Hamilton und Morse) zur Folge haben.

Wie ist nun das Zustandekommen des Urobilinikterus zu erklären? Brugsch und Retzlaff (26) unterscheiden zwei Formen der hepatischen Insuffizienz, eine absolute bei Erkrankungen der Leberzellen und eine relative, bei der infolge allzu starker Gallenfarbstoffbildung die Leberzelle derartig überanstrengt ist, dass sie das Urobilin passieren lässt. Besteht unsere Auffassung der zirrhotischen Lebererkrankung als eines sekundären Vorganges zu Recht, so dürfte ursprünglich eine relative hepatische Insuffizienz vorgelegen haben.

In den Beobachtungen von Guinon, Rist und Simon, sowie von Chauffard und Troisier hat die Resistenzbestimmung der Erythrozyten keine Erniedrigung der Werte ergeben, während in meinem Falle versäumt worden war, diese Bestimmungen auszuführen. Bei der Gleichartigkeit der Beobachtungen kann man aber wohl unbedingt den Schluss ziehen, dass keinerlei Veranlassung vorliegt, diese Fälle in die Reihe jener der kompensatorischen Polyglobulieen einzufügen, die sich während der Beobachtung und Behandlung aus den typischen Fällen von hämolytischer Anämie entwickelt haben; derartige Beobachtungen sind von Widal, Abrami und Brulé (27), sowie von Rénon und Richet (28) gemacht worden. Dazu kommt, dass bei der hämolytischen Anämie das histologische Bild der Leber anders aussieht wie in unseren Fällen.

Das Syndrom Polyzythämie mit Urobilinikterus und Milztumor ist in keins der typischen Krankheitsbilder einzureihen; anatomisch liegen ihm im Endstadium der Erkrankung eine Hyperplasie des Knochenmarks, eine Blutüberfüllung der Milzpulpa und zirrhotische Veränderungen der Leber zu Grunde.

1) Das von mir beobachtete Auftreten von zirrhotischen Veränderungen in der Leber bei einem Manne mit lymphatischer Leukämie, der lange mit Röntgenstrahlen behandelt war, wurde von mir ähnlich erklärt (vgl. Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 26).



Erklärung der Abbildungen auf Tafel VII.

Leber und Milz des Falles B., Färbungen mit Hämalaun-Eosin. Vergrösserung der Leber: Leitz, Ok. 4. Obj. 1 (Tubus ganz ausgezogen); der Milz: Ok. 1, Obj. 4.

Literatur.

1) Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 52. — 2) L'érythrémie. Thèse de Paris. 1912. — 3) Archiv. of Intern. Medicine. Dez. 1912. — 4) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 30. 1892. — 5) Deutsche med. Wochenschr. 1893. Nr. 1. — 6) Prager med. Wochenschr. 1907. Nr. 14. — 7) Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. 14 juillet 1904. — 8) Wiener klin. Wochenschr. 1904. S. 153. — 9) Klinische Hämatologie. 2. Teil. 2. Hälfte. S. 972 u. 994. — 10) Ref. Fol. haematol. 1905. S. 685. — 11) Deutsches Arch. f. klin. Med. 1906. Bd. 87. S. 315. — 12) Die Blutzusammensetzung in den verschiedenen Anämien. S. 89. — 13) Arch. Général. de Méd. 1908. p. 145. — 14) Deutsches Arch. f. klin. Med. 1911. Bd. 104. — 15) Bost. med. Journ. 27. Juni 1912. — 16) Med. Klin. 1912. S. 1464. — 17) Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. 20 mars 1913. — 18) Virch. Arch. Bd. 112. 1888. S. 232. — 19) Mitteil. a. d. Grenzgebiet. d. Med. u. Chir. Bd. 7. 1901. — 20) Verhandl. d. Deutschen Pathol. Gesellsch. 1898. — 21) Virch. Arch. Bd. 207. 1912. S. 360. — 22) Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 18. 1908. — 23) Rev. de chirurg. Août 1913. — 24) Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 48. — 25) Verhandl. d. Deutschen Pathol. Gesellsch. 1904. — 26) Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie. Bd. 11. 1912. — 27) Bull. Soc. Méd. des Hôpit. Séance du 9 juillet 1909 et 11 octobre 1912. — 28) Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. Séance du 26 juillet 1912.



XXIV.

Aus dem medizinisch-poliklinischen Institut der Universität Berlin
(Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. Goldscheider).

Digitalis und Muskulatur.

Von

Dr. **Elisabeth Reinike.**

Durch Untersuchungen von Caro[1]) wurde nachgewiesen, dass unter dem Einfluss der Darreichung von Digitalis die Herzmuskulatur auch des gesunden Organismus an Gewicht zunimmt. Es handelt sich hierbei um eine Hypertrophie.

Ueber den Mechanismus des Zustandekommens dieser Digitalishypertrophie des Herzmuskels bestehen noch keine einheitlichen Anschauungen. Grosse Verbreitung hat die Annahme von Schliomensun gefunden, dass im Herzmuskel alkohollösliche Phosphatide vorhanden sind, die Digitalis zu binden vermögen. „In dieser Hinsicht verhielten sich die Präparate der Skelettmuskulatur — schreibt Schliomensun[2]) — sehr unregelmässig, meist indifferent." Er schloss aus seinen Untersuchungen auf eine spezifische Reaktion des Herzmuskels, die dem peripherischen Muskel infolge prinzipiell verschiedener chemischer Zusammensetzung nicht zukomme.

Auf chemische Unterschiede zwischen Myokard und peripherischer Muskulatur hatte bereits früher Rubow[3]) hingewiesen. Rubow hatte beim Vergleich des Lezithingehaltes der beiden Muskelarten gefunden, dass der quergestreifte Körpermuskel beträchtlich weniger Lezithin enthielt als der Herzmuskel, sodass „der Verschiedenheit des anatomischen Baues eine bedeutende Verschiedenheit der chemischen Zusammensetzung entsprach."

Kann nun schon aus dem inkonstanten Verhalten des „Lezithin"-gehaltes bei Schliomensun entnommen werden, dass es sich bei den Unterschieden im Gehalt an alkohollöslichen Phosphatiden nicht um eine wesentliche Differenz zwischen Herzmuskel und peripherischem Muskel

1) A. Caro, Digitalis und Herzhypertrophie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 70. S. 393—429. 1910.

2) B. Schliomensun, Ueber die Bindungsverhältnisse zwischen Herzmuskel und Digitalis. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 63. S. 294—302. 1910.

3) Rubow, Ueber den Lezithingehalt des Herzens und der Nieren unter normalen Verhältnissen, im Hungerzustande und bei der fettigen Degeneration. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 52. S. 173—204 (184). 1905.



handelt, so lässt sich noch direkt zeigen, dass die abweichenden Befunde sich aus der Verschiedenheit der Funktion genügend erklären.

Rubow fand, indem er im Aetherextrakt das „Lezithin“ nach dem P-Prozent 3,8 bestimmte, für die beiden Gruppen:

	Aetherextrakt:	Darin Lezithin:
Herz	12,6 pCt.	8,3 pCt.
Muskel	14,0 „	4,8 „

also für den peripherischen Muskel nur die Hälfte des Lezithingehaltes des Myokards. In der Arbeit Rubows wird nichts darüber angegeben, ob die untersuchten Muskeln von Hunden stammten, die vorher untätig gewesen waren oder Arbeit geleistet hatten. Es wird nur mitgeteilt, dass die vier verwendeten Muskelpartien aus der Rücken-, Lenden- und Schultermuskulatur entnommen wurden. Hiernach ist es also möglich, dass Muskeln eines Hundes, der vor seinem Tode keine erhebliche Arbeit geleistet hatte, analysiert wurden.

Die peripherischen Muskeln, deren Lezithingehalt Schliomensun dem Vergleich zugrunde legte, stammten von Menschen. Für sie kann also mit einem hohen Grad von Wahrscheinlichkeit angenommen werden, dass sie eher Ruhe- als Arbeitsmuskeln repräsentieren. Die Kenntnis des funktionellen Zustandes eines Muskels ist aber für die Beurteilung seines Gehaltes an alkohollöslichen Lipoidstoffen ausschlaggebend. Gerhartz[1]) wies nach, dass die Leistung von Muskelarbeit zu einer Verminderung des leicht aus dem Muskel ausziehbaren Fettes führt, aber der Gehalt an Substanzen, die erst nach dem Digerieren mit Salzsäure-Alkohol aus dem Muskel mit Aether extrahiert werden können und zur Arbeitsleistung nachweislich in direkter Beziehung stehen, dabei zunimmt. Rubow hat der Vorbehandlung mit Alkohol den Vorwurf gemacht, dass sie zu wenig Phosphatide anzeige, weil wegen der dem ersten Extrakt anhaftenden Feuchtigkeit die Extraktion mit Aether ungenügend werde. Dieser Vorwurf trifft die Werte, die Gerhartz bringt, nicht, da dieser die zu extrahierende Substanz nach der Behandlung mit Salzsäure-Alkohol erst trocknete und pulverisierte. Gerhartz fand (l. c., Tabelle 53, Seite 469), dass bei dem Hunde, dessen Muskulatur vor dem Tode geruht hatte, der zweite Aetherextrakt, der den von Rubow und Schliomensun angeführten Substanzen analog ist, im peripherischen Muskel doppelt so reichlich als im Herzmuskel vorhanden war, bei dem Arbeitshunde aber gar der peripherische Muskel — der 2. Extrakt in Prozenten des ersten berechnet — sechsmal soviel Lipoidstoffe enthielt. Was aber hier wichtiger ist als die Tatsache, dass Leistung von Arbeit den Phosphatidgehalt des Muskelfettes in die Höhe treibt, ist die, dass der Gehalt des

1) H. Gerhartz, Untersuchungen über den Einfluss der Muskelarbeit auf die Organe des tierischen Organismus, insbesondere ihren Wassergehalt. Pflüg. Arch. Bd. 133. S. 397—499 (456). 1910.



peripherischen Muskels an schwer mit Aether extrahierbaren Substanzen den des Herzmuskels übertreffen kann. Das geht aus den Tabellen 32 und 53 der angeführten Arbeit von Gerhartz mit Sicherheit hervor. Daraus ergibt sich aber, dass die Anschauung, der Muskel des Herzens und der der Peripherie seien in chemischer Hinsicht prinzipiell verschieden, nicht begründet ist. Des weiteren aber folgt daraus für unsere spezielle Frage, dass auch für den peripherischen Muskel die Möglichkeit einer Bindung von Digitalis vorhanden ist. Es darf also erwartet werden, dass die Digitalis, wie sie die Arbeit des Herzmuskels erhöht, auch die Kontraktion des peripherischen Muskels steigert. In Uebereinstimmung hiermit wird von Piccinini[1]) auf Grund von Versuchen am isolierten Muskel angegeben, dass Digalen in kleinen Dosen unter Verminderung der Schnelligkeit der Zuckung des Muskels dessen Arbeit steigert, mittlere und grosse Dosen dagegen eine rasche Reaktion auf Reize, aber auch eine schnelle Erschlaffung bewirken. Hiernach kann also Digitalis auch am peripherischen Muskel direkt im Sinne der bekannten Herzwirkung sich geltend machen. Es fragt sich aber, ob dieser Effekt der Digitalis wirksam zutage treten kann und auch unter den gewöhnlichen Verhältnissen der Digitaliswirkung eine Rolle spielt, also vor allem die Digitalishypertrophie des Herzmuskels auf einen direkten Angriff der Digitalis am Herzmuskel zurückzuführen ist. Die letztere Auffassung hat heute nichts Gezwungenes an sich. Es scheint immer mehr die Auffassung Boden zu gewinnen, dass es sich bei der Wasserzunahme des arbeitenden Muskels um Verhältnisse handelt, die durch die Erhöhung des Säuregehaltes direkt herbeigeführt werden, indem diese Erhöhung des Säuregehaltes die Quellbarkeit der Muskelkolloide steigert.

Die Entscheidung der Frage, ob die Digitalishypertrophie myogen ist, kann dadurch herbeigeführt werden, dass untersucht wird, ob auch der peripherische Muskel unter dem Einfluss der Darreichung von Digitalis hypertrophiert. Trifft die Theorie, dass eine Muskelhypertrophie durch direkten Angriff der sie bewirkenden Ursache am Muskel selbst entsteht, zu, so ist das zu erwarten, da die Möglichkeit der Bindung der Digitalis im Körpermuskel durch den Nachweis des Vorkommens von alkohollöslichen Phosphatiden und ihrer Vermehrungsfähigkeit erbracht ist. Es ist also im speziellen der peripherische Muskel eines mit Digitalis behandelten Organismus mit dem eines normalen, nicht in dieser Weise beeinflussten, zu vergleichen.

Eine solche Untersuchung setzt natürlich weitgehende Gleichartigkeit der beiden zu vergleichenden Kategorien hinsichtlich der anfänglichen Konstitution und der Leistungen voraus. Dieser Forderung wurde durch die Innehaltung der Versuchstechnik von Gerhartz, die bei der Untersuchung der chemischen Umänderung arbeitender Muskeln korrekte Er-

1) G. Piccinini, Action de la digitale sur la musculature du squelette. Arch. de biol. T. 50. S. 259. Ref. i. Biochem. Cbl. Bd. 9. S. 389 (Nr. 1033). 1910.



gebnisse geliefert hatte, genügt. Es wurden, wie dort, zwei in der Wertigkeit sich gegenseitig ergänzende Reihen von Versuchen angestellt. Einmal wurden bei Kaninchen von gleichem Wurf und Habitus Parallelreihen von je einem noch wachsenden Kontrolltier (Nr. I, III, V und VII) und Digitalistier (Nr. II, IV, VI und VIII) gebildet, dann zweitens erwachsenen Hunden nach der Amputation eines Hinterbeins, das analysiert wurde, Digitalis gegeben und später, nach Tötung des Tieres, das andere Bein untersucht (Amputationshund Nr. I und II). Das letztere Experiment, das an zwei Hunden angestellt wurde, ist wohl am korrektesten, da es die individuellen Unterschiede ausschaltet.

Die Kaninchen waren zu Beginn des Versuches 8 Wochen, beim Abschluss desselben 23 (Nr. I und II), 27 (Nr. III und IV), 30 (Nr. V und VI) und 32 (Nr. VII und VIII) Wochen alt. Sie wurden zusammen in einem grossen Stoffwechselkäfig untergebracht. Jeder der beiden Hunde hatte seinen eigenen geräumigen und luftigen Käfig. Die Tiere wurden stets sorgfältig versorgt.

Als Digitalispräparat wurde Digitalysatum-Bürger genommen, das täglich, mit zweitägiger Pause nach je 7 Injektionstagen, subkutan eingespritzt wurde. Sowohl die Dauer der Digitalisdarreichung wie die Dosis war bei den einzelnen Tieren verschieden, wie folgende Uebersicht erkennen lässt:

Tabelle 1.

	Kaninchen Nr. II	Kaninchen Nr. IV	Kaninchen Nr. VI	Kaninchen Nr. VIII	Hund Nr. I	Hund Nr. II
Dauer der Digitalisapplikation. Tage[1] . . .	104	137	153	176	52	33
Gesamte, in diesem Zeitraum eingespritzte Digitalysatmenge. ccm . .	71,4	108,6	130,9	179,6	22,3	12,0
ccm Digitalysat pro Tag[2])	0,69	0,79	0,85	1,02	0,43	0,36

1) Die Tage, an denen kein Digitalysat eingespritzt wurde, sind mitgezählt.
2) Tödliche Dosis beim Kaninchen = ca. 6 ccm Digitalysat, beim Hund = 3 ccm pro kg.

Bei jedem Tier wurde mit 0,3 ccm Digitalysat als Tagesdosis begonnen, dann diese Dosis pro Woche um 0,1 ccm gesteigert, so dass beim Abbruch der Versuche die Tiere verschiedene höchste Einzelgaben erhielten. Die Maximaldosen waren folgende:

Tabelle 2.

	Kaninchen Nr. II	Kaninchen Nr. IV	Kaninchen Nr. VI	Kaninchen Nr. VIII	Hund Nr. I	Hund Nr. II
Letztes Körpergewicht g .	2250	1800	2520	2000	3400	3400
Letzte Tagesdosis Digitalysat ccm	1,4	1,8	2,0	2,4	0,8	0,6
ccm Digitalysat pro kg Körpergewicht . . .	0,62 = $^1/_{10}$ tödl. Dos.	1,0 = $^1/_6$ tödl. Dos.	0,79 = $^1/_7$ tödl. Dos.	1,2 = $^1/_5$ tödl. Dos.	0,24 = $^1/_{12}$ tödl. D.	0,18 = $^1/_{17}$ tödl. D.



Vor der Tötung der Tiere wurde dafür Sorge getragen, dass die differierende Füllung von Magen und Darm für die Berechnung der Organe auf das Körpergewicht keine Fehler bedingte. Die Tiere erhielten deshalb 24 Stunden vor ihrem Tode keine Nahrung mehr. Sie wurden in der Narkose durch Entbluten aus der Karotis getötet. Dabei wurde das Blut zur Serumgewinnung in einen Messzylinder aufgefangen. Die Muskulatur wurde sofort nachher unter möglichster Vermeidung von Verdunstung präpariert, also sehr schnell losgelöst, von Bindegewebe befreit und sofort in ein vorher tariertes Wiegeglas gebracht. Nachdem sie gewogen war, wurde sie in einem Thermostaten, dessen Temperatur unter 100° C lag, gebracht und dort so lange belassen, bis eine Zerkleinerung ohne Verlust möglich schien. Nachdem diese vorgenommen war, wurde wieder getrocknet, schliesslich pulverisiert und bis zur Konstanz der dritten Dezimale weiter getrocknet.

Ueber die Amputation an den Hunden ist bezüglich der Technik folgendes zu berichten. Nach Jodierung der Haut wurde das linke Hinterbein zwischen proximalem und mittlerem Femurdrittel in Chloroform-Aethernarkose mit Zirkelschnitt in der üblichen Weise abgesetzt und dabei Blutverlust nach Möglichkeit vermieden. Erst nach völliger Erholung der Hunde, im 1. Falle am 19. Tage nach der Amputation, beim 2. Hunde am 15. Tage nachher, wurde mit den Digitalysatinjektionen begonnen.

Tabelle 3.

Absolute Muskelgewichte. Kaninchen gleichen Wurfs.

	1. Gruppe		2. Gruppe		3. Gruppe	
	Kontroll-tier Nr. I	Digitalis-tier Nr. II	Kontroll-tier Nr. III	Digitalis-tier Nr. IV	Kontroll-tier Nr. V	Digitalis-tier Nr. VI
	g	g	g	g	g	g
Muskulatur des rechten Vorderbeins	9,20	6,74	5,47	5,33	9,08	7,63
Muskulatur des linken Vorderbeins	12,66	7,18	6,42	5,745	9,30	7,265
Muskulatur des rechten Hinterbeins	—	—	125,45	73,87	155,98	156,49
Muskulatur des linken Hinterbeins	—	—	126,14	76,34	156,38	147,26

Tabelle 4.

Absolute Muskelgewichte der amputierten Hunde (Digitalisdarreichung nach der Amputation eines Beines).

	Hund Nr. I		Hund Nr. II	
	Kontroll-muskel	Digitalis-muskel	Kontroll-muskel	Digitalis-muskel
	g	g	g	g
Musc. gastrocnemius . . .	15,88	7,63	20,85	8,44
Musc. tibialis anterior . .	3,78	1,39	4,87	3,25
Muskelgemisch	10,795	5,71	12,78	4,43



Bei allen Tieren, sowohl bei den Kaninchen wie bei den Hunden, hat im Laufe der Untersuchungszeit das Gewicht der Muskulatur, wo es nicht gleich blieb, abgenommen. Dies will jedoch wenig besagen; denn auf die absolute Masse kommt es bei der Frage, ob eine Hypertrophie der Muskulatur da ist, nicht an. Es ist vielmehr zu untersuchen, ob das Gewicht der Muskeln im Verhältnis zur Körpermasse und speziell zu dem Gewicht der lebenswichtigen Organe, deren Masse von äusseren Einflüssen wenig abhängig ist, sich verändert hat, also die Gewichtskorrelation der Organe des Körpers nach der Richtung einer einseitigen Vermehrung der Muskelmasse gestört ist.

In der Tat ist nun die Abnahme der absoluten Gewichte hier durch einen allgemeinen Rückgang des Ernährungszustandes der Tiere herbeigeführt worden. Denn wenn die Muskulatur auf das Körpergewicht der getöteten Tiere bezogen wird (Tabelle 5 und 6), ergibt sich, dass die unter dem Einfluss von Digitalis gewesene Muskulatur von dem Normalgewicht so wenig abweicht, dass von einer relativen Hypertrophie oder Atrophie keine Rede sein kann.

Tabelle 5.

Muskelgewichte. Kaninchen gleichen Wurfs. Prozente des Körpergewichts.

	1. Gruppe		2. Gruppe		3. Gruppe	
	Kontrolltier Nr. I pCt.	Digitalistier Nr. II pCt.	Kontrolltier Nr. III pCt.	Digitalistier Nr. IV pCt.	Kontrolltier Nr. V pCt.	Digitalistier Nr. VI pCt.
Muskulatur des rechten Vorderbeins	0,324	0,299	0,210	0,296	0,336	0,303
Muskulatur des linken Vorderbeins	0,446	0,319	0,247	0,319	0,344	0,288
Muskulatur des rechten Hinterbeins	—	—	4,825	4,104	5,777	6,210
Muskulatur des linken Hinterbeins	—	—	4,851	4,241	5,792	5,843

Tabelle 6.

Muskelgewichte der amputierten Hunde (Digitalisdarreichung nach der Amputation eines Beines). Prozente des Körpergewichts.

	Hund Nr. I		Hund Nr. II	
	Kontrollmuskel pCt.	Digitalismuskel pCt.	Kontrollmuskel pCt.	Digitalismuskel pCt.
Musc. gastrocnemius . . .	0,32	0,22	0,32	0,25
Musc. tibialis anterior . .	0,07	0,04	0,07	0,09
Muskelgemisch	0,21	0,25	0,20	0,13

Man wird erwarten können, dass die Muskulatur des Körpers in ihrer Ausbildung wesentlich von den zu vollführenden Leistungen des



Tieres abhängig ist. Nimmt also der Ernährungszustand des Organismus ab, wie es hier der Fall war, und verringern sich damit die vitalen Ansprüche an die Muskulatur bei der grösseren Ruhe, so wird die Beziehung der Muskelmasse zu den lebenswichtigen Organen mit konstantem Gewicht, z. B. zum Gehirn, gestört. Es ist deshalb für die Beurteilung, ob Hypertrophie oder Atrophie der Muskulatur vorliegt, hier bedeutungslos, dass (Tabelle 7 und 8) gegenüber dem Gewicht des Gehirns in wenigen Fällen die Muskulatur des Digitalistieres verringert erscheint.

Tabelle 7.

Muskelgewichte. Kaninchen gleichen Wurfs. Werte pro 1 g Gehirngewicht.

	1. Gruppe		2. Gruppe		3. Gruppe	
	Kontrolltier Nr. I g	Digitalistier Nr. II g	Kontrolltier Nr. III g	Digitalistier Nr. IV g	Kontrolltier Nr. V g	Digitalistier Nr. VI g
Muskulatur des rechten Vorderbeins	0,92	0,75	, 0,53	0,55	0,91	0,78
Muskulatur des linken Vorderbeins	1,26	0,78	0,63	0,59	0,93	0,74
Muskulatur des rechten Hinterbeins	—	—	12,33	7,58	15,68	16,01
Muskulatur des linken Hinterbeins	—	—	12,30	7,84	15,72	15,06

Tabelle 8.

Muskelgewichte der amputierten Hunde (Digitalisdarreichung nach der Amputation eines Beines). Werte pro 100 g Gehirngewicht.

	Hund Nr. I		Hund Nr. II	
	Kontrollmuskel pCt.	Digitalismuskel pCt.	Kontrollmuskel pCt.	Digitalismuskel pCt.
Musc. gastrocnemius . . .	27,2	13,65	33,3	13,5
Musc. tibialis anterior . .	6.5	2,4	7,8	5,2
Muskelgemisch	18,5	9,8	20,4	7,1

Wichtiger überhaupt als die Massenverhältnisse sind für unsere Frage die chemischen. Von Gerhartz wurde beobachtet, dass hypertrophierende Muskeln konstant eine Abänderung ihrer chemischen Zusammensetzung eingehen. Der hypertrophierende Muskel wird infolge der Leistung von Arbeit ärmer an Wasser, leicht extrahierbarem Fett und an Mineralstoffen, reicher an stickstoffhaltigen Stoffen und an mit Aether nur schwer extrahierbaren Substanzen. Wenn auch Hypertrophie und Gewichtszunahme bei der quergestreiften Körpermuskulatur nicht parallel zu gehen brauchen, weil die Wasserverarmung des hypertrophierenden Muskels so hochgradig werden kann, dass die für die Arbeitshypertrophie vor allem charakteristische Zunahme des Trocken-



substanzgehaltes im Muskel sich nicht in einer Gewichtsvermehrung des ganzen Muskels äussert, so ist es doch beim Herzmuskel anders. Der Herzmuskel leistet stets Arbeit und trägt deshalb in chemischer Hinsicht nicht die Besonderheiten des Zustandes nach der Arbeit, sondern die Charakteristika des in der Arbeitsleistung begriffenen Muskels an sich. Dazu gehört aber vor allem eine Wasserzunahme. Deshalb ist der Herzmuskel immer H_2O-reicher als die peripherische Muskulatur und ändert vor allem seine chemische Zusammensetzung nicht, ob er mehr oder weniger Arbeit leistet. Es kann also der ebenerwähnte bei der peripherischen Muskulatur mögliche Fall nicht eintreten. Gewichtsänderung und chemische Konstitution machen beim Herzen immer gleichsinnige Aenderungen durch. Also entspricht beim Herzen einer Gewichtsvermehrung der Muskulatur immer eine proportionale Zunahme aller chemischen Teile der Muskulatur.

Die Ergebnisse der diesbezüglichen Untersuchung der Kontroll- und Digitalistiere sind in den Tabellen 9, 10, 11 und 12 übersichtlich zusammengestellt worden. In den Tabellen 9 und 10 erscheinen die beiden

Tabelle 9.

Trockensubstanzgehalt von Muskeln der ersten Tiergruppe (Kaninchen gleichen Wurfs; Prozente der frischen Substanz).

	Kontrolltier Nr. I pCt.	Digitalistier Nr. II pCt.
Rechte Oberschenkelmuskulatur	23,61	23,63
M. glutaeus rechts	22,98	23,34
M. glutaeus links	23,61	23,71
Rechte vordere Unterschenkelmuskulatur	22,96	23,91
Linke vordere Unterschenkelmuskulatar .	23,47	23,49
Linke hintere Unterschenkelmuskulatur .	23,89	23,39
Mittel	23,42	23,58

Tabelle 10.

Trockensubstanzgehalt von Muskeln der zweiten Tiergruppe (Kaninchen gleichen Wurfs; Prozente der frischen Substanz).

	Kontrolltier Nr. III pCt.	Digitalistier Nr. IV pCt.
Muskulatur des rechten Hinterbeins . .	23.01	21,68
„ „ linken „ . .	22,71	22,27
„ „ rechten Vorderbeins . .	22,89	23,44
„ „ linken „ . .	23,30	23,69
Mittel	22,98	22,77

Kategorien gleich. Hier blieb die Digitalisdarreichung ohne jeden Einfluss auf die Zusammensetzung des Muskelgewebes. In den Tabellen 11 und 12, die die Verhältnisse der am längsten mit Digitalis behandelten

Tabelle 11.

Trockensubstanzgehalt von Muskeln der dritten Tiergruppe (Kaninchen gleichen Wurfs; Prozente der frischen Substanz).

	Kontrolltier Nr. V pCt.	Digitalistier Nr. VI pCt.
Muskulatur des rechten Hinterbeins . .	25,79	23,50
„ „ linken „ . .	25,89	23,52
„ „ rechten Vorderbeins . .	25,13	24,13
„ „ linken „ . .	25,00	24,49
Mittel	25,45	23,91

Tabelle 12.

Trockensubstanzgehalt von Muskeln der amputierten Hunde (Digitalisdarreichung nach der Amputation eines Beines; Prozente der frischen Substanz).

	Hund Nr. I		Hund Nr. II	
	Kontroll-muskel pCt.	Digitalis-muskel pCt.	Kontroll-muskel pCt.	Digitalis-muskel pCt.
Musc. gastrocnemius . . .	25,71	23,26	23,89	21,97
„ tibialis anterior . .	27,02	25,19	24,04	22,73
Muskelgemisch	26,55	24,49	24,85	20,02
Mittel	26,43	24,31	24,26	21,57

Kaninchengruppe und die Versuche an den beiden Hunden, die die geringste Digitalisdosis erhielten, wiedergeben, tritt regelmässig ein grösserer Wasserreichtum der Muskulatur zutage. Sicherlich bewirkt also Digitalisdarreichung keine solche Veränderungen an der Muskulatur, wie sie für den Zustand des hypertrophierten Muskels charakteristisch sind. Die Modifikationen, die die Muskulatur des Organismus, der längere Zeit mässige Gaben von Digitalis erhält, eingeht, sind bezüglich des Wassergehaltes denen gleich, die der atrophische und der in der Leistung von Arbeit begriffene Muskel aufweisen. Daraus ergibt sich aber, dass eine allmähliche Zunahme und Abänderung des kontraktilen Muskelgewebes, wie sie für den längere Zeit beanspruchten Muskel charakteristisch ist, unter dem Einfluss von Digitalis nicht zustande kommt.

Um daraus auf eine alleinige Wirkung der Digitalis auf den Herzmuskel schliessen zu dürfen, wird es notwendig sein nachzuweisen, dass tatsächlich in unseren Fällen die Digitalisdarreichung die Herzmuskulatur vermehrt hat. Es wurde deshalb hier auch auf die Grössenverhältnisse des Herzens das Augenmerk gerichtet. Nachdem von der peripherischen Muskulatur Stichproben entnommen worden waren, wurde der Brustkorb des Tieres geöffnet, das Herz am Ursprung der grossen Gefässe abgetrennt, oberflächlich von Fett befreit und nach eventueller Entleerung der Herzhöhlen von Blut in toto gewogen. Dann wurde durch die Mitte des Septums ein rechte und linke Herzhälfte trennender Schnitt gelegt

Tabelle 13.

Absolute Herzgewichte. Kaninchen gleichen Wurfs.

	1. Gruppe		2. Gruppe		3. Gruppe		4. Gruppe	
	Kontroll-tier Nr. I	Digitalis-tier Nr. II	Kontroll-tier Nr. III	Digitalis-tier Nr. IV	Kontroll-tier Nr. V	Digitalis-tier Nr. VI	Kontroll-tier Nr. VII	Digitalis-tier Nr. VIII
	g	g	g	g	g	g	g	g
Linkes Herz . . .	2,90	3,29	4,65	4,44	3,67	3,97	3,47	3,31
Rechtes Herz . . .	2,73	2,99	2,76	1,84	2,765	2,72	2,72	2,95
Gesamtes Herz	5,63	6,28	7,41	6,28	6,43	6,69	6,19	6,26

und jede solche Hälfte für sich gewogen. Mit Ausnahme eines Tieres, des Kaninchens Nr. IV (vgl. die Tabelle 13), das an einer Pneumonie zugrunde ging, dessen Herzverhältnisse also nicht einwandfrei erscheinen dürften, sind schon die absoluten Herzgewichte bei den Digitalistieren etwas grösser als bei den Kontrolltieren. Es tritt in allen Versuchen eine zum Teil beträchtliche Hypertrophie zutage, wenn auf das Körpergewicht bezogen wird (Tabelle 14). Im Verhältnis zum Gehirngewicht (Tabelle 15) ist auch beim Tier Nr. IV das Herz kleiner, sonst ergibt sich aber auch hier in allen korrekten Versuchsreihen eine Hypertrophie. Diese Digitalishypertrophie betrifft hauptsächlich das linke Herz; denn

Tabelle 14.

Herzgewichte. Kaninchen gleichen Wurfs. Prozente des Körpergewichts.

	1. Gruppe		2. Gruppe		3. Gruppe		4. Gruppe	
	Kontroll-tier Nr. I	Digitalis-tier Nr. II	Kontroll-tier Nr. III	Digitalis-tier Nr. IV	Kontroll-tier Nr. V	Digitalis-tier Nr. VI	Kontroll-tier Nr. VII	Digitalis-tier Nr. VIII
	pCt.	pCt.	pCt.	pCt.	pCt.	pCt.	pCt.	pCt.
Linkes Herz . . .	0,102	0,146	0,179	0,247	0,136	0,157	0,148	0,166
Rechtes Herz . . .	0,096	0,133	0,106	0,102	0,102	0,108	0,115	0,147
Gesamtes Herz	0,198	0,279	0,285	0,349	0,238	0,265	0,263	0,313

Tabelle 15.

Herzgewichte. Kaninchen gleichen Wurfs. Prozente des Gehirngewichts.

	1. Gruppe		2. Gruppe		3. Gruppe		4. Gruppe	
	Kontroll-tier Nr. I	Digitalis-tier Nr. II	Kontroll-tier Nr. III	Digitalis-tier Nr. IV	Kontroll-tier Nr. V	Digitalis-tier Nr. VI	Kontroll-tier Nr. VII	Digitalis-tier Nr. VIII
	pCt.	pCt.	pCt.	pCt.	pCt.	pCt.	pCt.	pCt.
Linkes Herz . . .	28,9	35,8	45,3	45,6	36,9	40,6	35,4	35,0
Rechtes Herz . . .	27,2	32,5	26,9	18,9	27,8	27,8	27,8	31,2
Gesamtes Herz	56,1	68,3	72,2	64,5	64,6	68,4	63,2	66,2



wenn in Tabelle 14 die Zunahme der rechten mit der linken Herzmuskulatur verglichen wird, stellt sich für das linke Herz eine Zunahme von 27 pCt. über den Prozentgehalt des Kontrolltieres, beim rechten nur ein Unterschied von 18 pCt. heraus.

Die Zusammensetzung des Blutes änderte sich infolge der Digitalisinjektionen nicht. Bei dem am längsten unter Digitaliseinfluss gewesenen Kaninchen Nr. VIII war das spezifische Gewicht des Serums (1,0283) gleich dem des Kontrolltieres Nr. VII (1,0276) (Pyknometer).

Die Digitalis wirkt also elektiv auf die Muskulatur des Herzens ein, nicht auf die peripherische Muskulatur. Die unter dem Einfluss der Applikation der Digitalis zustande kommende Hypertrophie des Herzens, namentlich des linken, kann demnach nicht chemisch bedingt sein, sondern muss auf die grössere funktionelle Beanspruchung des Herzens zurückgeführt werden. Daraus ergibt sich, dass auch wohl die für die Muskelhypertrophie charakteristische Abänderung der chemischen Zusammensetzung nicht primär zustande kommt, sondern, entsprechend der früheren Auffassung, durch die osmotische Wirksamkeit der bei der Arbeitsleistung entstehenden niedrigmolekularen Verbindungen entsteht.



XXV.

Aus der medizin. Klinik und dem patholog. Institut der Universität Zürich
(Direktoren: Prof. Dr. H. Eichhorst und Prof. Dr. O. Busse).

Klinik und Pathologie der Lymphogranulomatosis (Paltauf-Sternberg).

Beobachtungen und experimentelle Studien bei 9 Fällen von malignem Granulom.

Von

Dr. **Otto Steiger.**

(Hierzu Tafeln VIII—XII, 26 Textfiguren und 4 Kurven im Text.)

Sternberg hat in der Zeitschrift für Heilkunde 1898 eine „eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des lymphatischen Apparates“ beschrieben. Es handelt sich um eine Affektion des lymphatischen Gewebes, wie sämtlicher Lymphdrüsen und namentlich der Milz, auch um knotenförmige Einlagerungen in Leber und Niere. Dieses maligne Granulom nach Benda oder die Lymphogranulomatosis oder Hodgkinsche Krankheit nach Chiari hat seit den Untersuchungen Sternbergs eine genauere Definition bekommen, namentlich durch den charakteristischen Befund der histologischen Untersuchung. Die gesamten Veränderungen des lymphatischen Gewebes beruhen auf der Entwicklung eines Granulationsgewebes, das durch das zahlreiche Vorkommen von besonderen ein- oder mehrkernigen Zellen mit reichlichem Protoplasma und grossen runden bis ovalen eingebuchteten oder gelappten, mit den Kernfarbstoffen intensiv färbbaren Kernen, die meistens nicht an der Peripherie, sondern im Zentrum der Zelle liegen, charakterisiert ist. Neben diesen Zellen finden sich auch mehrkernige Zellen, ja Riesenzellen, die oft dem Langhansschen Typus entsprechen. Diese grossen, protoplasma- und chromatinreichen Zellen, welche im Gegensatz zu den typischen Langhansschen Riesenzellen die Kerne in der Mitte aufweisen, geben dem Granulationsgewebe ein eigenartiges und ganz charakteristisches Gepräge. Makroskopisch erkennt man schon, dass dieses Granulationsgewebe vielerorts zur Nekrose oder Nekrobiose neigt. Der anatomische und nicht der klinische Befund, namentlich die histologisch begründete Tatsache, dass es sich bei diesen Affektionen um chronisch entzündliche Veränderungen handelt, haben die Berechtigung gegeben, von einem besonderen Krankheitsbild zu sprechen, das von der Cohnheim-Wunderlichschen Pseudoleukämie abgetrennt werden muss, da es sich bei dieser um eine einfache Hyperplasie des lymphatischen Appa-



rates ohne entzündlichen Charakter handelt. Auch klinisch haben Autoren wie Schur, Naegeli und Lehndorff sich bemüht, das Krankheitsbild schärfer zu umgrenzen und dabei namentlich nach Blutveränderungen gefahndet. Ueber die Blutbeschaffenheit bei der Lymphogranulomatosis hatte man lange Zeit dieselbe Vorstellung wie über die Pseudoleukämie, nämlich, dass eine leukämische Veränderung fehle. 1903 machte Schur als Erster in Deutschland darauf aufmerksam, dass das Auftreten einer mittleren neutrophilen polymorphkernigen Leukozytose ein häufiges Vorkommnis sei. Gleichzeitig kam Klein, der unter 52 Fällen von Pseudoleukämie 26 mal eine eigentümliche Form von Drüsentuberkulose beobachtete, zu folgendem Ergebnis: Leukozytenzahl normal oder ein wenig erhöht, Prozentzahl der Lymphozyten vermindert, die der Neutrophilen vermehrt. In England hat 1904 Hutchinson sich bemüht, dem pathologisch-anatomischen Bild auch ein charakteristisches Blutbild beizufügen und er hat zu einer sorgfältig durchgearbeiteten Kasuistik aufgefordert. Wenn wir das heute vorliegende Material daraufhin prüfen, so müssen wir sagen, dass durch einmalige Blutuntersuchung auf keinen Fall eine Lymphogranulomatosis diagnostiziert werden kann, sondern dass es auf eine fortlaufende Kontrolle des Blutbildes ankomme. Dann findet man, dass bei längerer Beobachtung der Blutbefund bei ein und demselben Falle wechseln kann, dass die Leukozytose zu verschiedenen Zeiten verschieden stark, dass sie manchmal fehlen und dass sich in einer andern Krankheitsphase an sie eine Leukopenie anschliessen kann. Wichtig ist die verschiedene Deutung der Leukozytose in der englischen und amerikanischen Literatur einerseits und der deutschen, belgischen und französischen Literatur andererseits. Die Engländer und Amerikaner fassen die Leukozytose ganz allgemein als zufälliges Vorkommnis im Krankheitsbilde auf, das durch Sekundärinfektion (besonders Tuberkulose) und Komplikationen anderer Art, die mit den ursprünglichen Krankheitsprozessen nichts zu tun haben, bedingt ist; es wird ihr deshalb auch keinerlei diagnostische Bedeutung beigemessen (Bramwell, Da Costa, Gibbons, Gulland, Longcope, Muir, Murray, Ruffin, Spencer). Entgegengesetzt ist die Anschauung in der deutschen und französischen Literatur: Schur, Naegeli und La Roy sehen in dem pathologischen Blutbefund nur den Ausdruck der Krankheitsursache der Lymphogranulomatosis selbst, und Vaquez und Ribierre, die in ihren wichtigen Beobachtungen bei 12 verschiedenen Zählungen eine beträchtliche Leukozytose (25000 bis 57000 Leukozyten, 87—94 pCt. neutrophile Polymorphkernige) fanden, sprechen geradezu von einem „Lymphadénome atypique avec polynucléose"; sie nennen diese Blutveränderung „une véritable polynucléose infectante qui mérite de prendre place entre les leucocytoses symptomatiques communes et la leucémie vraie" (zitiert nach Fabian). Nach Paltauf bringt es der chronisch entzündliche Charakter des Prozesses mit sich, dass die dabei vorkommende Blut-



veränderung in einer Leukozytose besteht. Sondiert man die einschlägige Literatur, so findet sich die Leukozytose bei allen möglichen Formen der Lymphogranulomatosis in ganz reinen nicht mit Tuberkulose komplizierten Fällen ebensowohl wie in solchen, in denen Tuberkulose nachgewiesen ist; sie lässt sich daher unmöglich auf zufällige Komplikationen zurückführen; sondern es handelt sich, wie Paltauf, Vaquez und Ribierre angeben, um eine echte infektiöse entzündliche Leukozytose. Gerade der Umstand, dass diese Leukozytose oft nicht nur absolut, sondern auch relativ ist, spricht dafür, dass die Blutveränderung durch das kausale Krankheitsmoment bedingt wird. Die Leukozytose stellt also den häufigsten und wichtigsten Blutbefund der Lymphogranulomatosis dar. Nach einer Richtung hin sind die vielen Blutbefunde noch unzureichend; wir wissen nichts über das zeitliche Verhalten der Blutveränderung; denn nirgends findet man Angaben, wie lange die Lymphogranulomatosis ohne besonderen Blutbefund, d. h. nur mit einer mässigen Anämie verläuft, in welchem Stadium des Prozesses die absolute oder auch nur die relative Leukozytose einsetzt; namentlich wissen wir nicht, wodurch sich die Fälle, die eine Leukopenie oder eine Eosinophilie aufweisen, von den andern unterscheiden. Richtig erklärt ist bisher wohl nur die starke prozentuelle Lymphozytenverminderung, die relative Lymphopenie, welche sich öfters gegen das Ende hin einstellt. Schon Reinert führt sie auf die Schädigung zurück, die das lymphatische System durch die Krankheit erfährt; wir stellen uns den Zusammenhang so vor, dass die Lymphdrüsen unfähig zur Lymphozytenproduktion werden, da sich in ihnen das für die Lymphogranulomatosis charakteristische Granulationsgewebe entwickelt und das spezifische Lymphdrüsenparenchym infolgedessen zugrunde geht. Das Ende des Prozesses, wo wir den charakteristischen histologischen Befund einer chronischen Entzündung haben, zeigt uns also eine Leukozytose mit relativer Lymphopenie; der Anfang des Krankheitsbildes, wo wir in den Drüsen neben den oben beschriebenen charakteristischen Zellen des Granulationsgewebes auch histologisch massenhaft Zellen vom Charakter der Lymphozyten als Ausdruck der beginnenden Entzündung finden, zeitigt eine Leukozytose mit relativer Lymphozytose, zeitweise, namentlich wenn sich nekrotische Prozesse abspielen, mit relativer Eosinophilie. Für die Erklärung der Zwischenstadien ist zu wünschen, dass womöglich durch histologische Untersuchung gleichzeitig vorgenommener Probeexzision das Stadium festgestellt wird, in dem das betreffende Blutbild gesehen wurde. Auf diese Weise kann es gelingen, Beziehungen zwischen dem Wechsel des Blutbefundes und den verschiedenen Phasen des histologischen Prozesses herzustellen (vide Steiger, Ueber Blutbefunde der Lymphogranulomatosis. Berliner klin. Wochenschr., 1913, Nr. 46).

Aus dem Dargestellten haben wir gesehen, dass es sich sowohl nach den pathologisch-anatomischen Befunden (das beschriebene Granu-



lationsgewebe) als auch nach den klinischen Beobachtungen (Leukozytose des Blutes mit anfänglich relativer Lymphozytose und schliesslicher Lymphozytopenie) nach dem heutigen Stande der Frage bei Morbus Paltauf-Sternberg um eine chronische Entzündung handeln muss und dass also unser Krankheitsbild streng von der Pseudoleukämie, der reinen Gewebshyperplasie, abzutrennen ist.

Wenn nun auch in grossen Zügen das Krankheitsbild und die pathologische Anatomie der Lymphogranulomatosis bekannt ist, so ist doch die wichtigste Frage, nämlich die nach der Aetiologie der Krankheit, durchaus unaufgeklärt. Auf die verschiedenen wichtigen Symptome im klinischen Verlauf der Erkrankung und deren Deutung durch den anatomischen Befund werden wir im Anschluss an die Beschreibung der einzelnen Fälle zu sprechen kommen, die, soweit uns das möglich war, unter Berücksichtigung der Krankengeschichten weiter unten erfolgen werden. Wenn wir uns in der neuesten Literatur nach dem Wesen der Lymphogranulomatosis umsehen, so treten bei Besprechung der Aetiologie immer wieder zwei Fragen in den Vordergrund, nämlich die Beziehungen unseres Krankheitsbildes zur Tuberkulose und zum Sarkom; der Vertreter der einen Ansicht ist Sternberg, der Verfechter der andern Dietrich. Sternberg hat auf der Berliner Tagung der deutschen pathologischen Gesellschaft 1904 sich dahin ausgesprochen, dass, wenn die tuberkulöse Natur der Erkrankung auch im einzelnen Falle nicht sicher zu beweisen sei, ein Zusammenhang der Lymphogranulomatose mit der Tuberkulose nach klinisch und pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten nicht abzuleugnen sei. Dietrich dagegen war der Ansicht, dass in einem Teil der Fälle das sogenannte maligne Granulom eine besondere Form des Sarkoms sei, welches sich auf dem Boden einer chronischen Entzündung entwickelt habe. Benda und die modernsten Autoren nehmen in dieser Frage einen vermittelnden Standpunkt ein, indem sie für die meisten Fälle von Lymphogranulomatose die Tuberkulose als Ursache anerkennen, daneben aber Infektionen der verschiedensten Art als gelegentlich mitwirkende Faktoren gelten lassen. Grosse Unklarheit hat in die Lösung der Aetiologiefrage, wie wir bei unsern Tierexperimenten erläutern wollen, die Tierimpfung gebracht, die teils positiv bei histologisch positivem und auch negativem Bazillenbefund, teils negativ bei histologisch negativem und auch histologisch positivem Nachweis von säurefesten Bazillen ausgefallen ist. Fränkel und Much haben in all ihren Fällen von malignem Granulom nach Antiforminauflösung von Drüsen- und Milzgewebe die sogenannte granuläre Form des Tuberkelbazillus nach Much gefunden. Hirschfeld konnte diese Befunde nur zum Teil, Dietrich und O. Chiari überhaupt nicht bestätigen. Auch wir sind, wie wir im Verlaufe der Arbeit mitteilen wollen, gegenüber den Muchschen Granula sehr skeptisch geworden und halten eine Verwechslung derartiger Granula mit Zelldetritus usw.

für sehr leicht möglich. Dagegen machen es die Erfahrungen und namentlich die Arbeiten Lichtensteins und Bendas, der mit dem Courmontschen Tuberkelbazillus Versuche gemacht hat, immer wahrscheinlicher, dass diese Affektion durch abgeschwächte Tuberkelbazillen resp. deren Virus hervorgerufen wird; ein vollgültiger Beweis für diese Ansicht steht aber noch aus. Sticker und sein Mitarbeiter Löwenstein konnten durch Tierversuche die tuberkulöse Natur der Sternbergschen Lymphdrüsenerkrankung nachweisen. Mit grosser Wahrscheinlichkeit haben sie als Urheber den Typus bovinus des Tuberkelbazillus bezeichnet.

Nach diesen einleitenden Bemerkungen gehen wir nun auf unsere eigenen Beobachtungen ein. Wir verfügen über 8 Fälle, die wir in zwei Gruppen einteilen wollen. Die erste Gruppe umfasst 6 Fälle und ist gekennzeichnet durch den für das maligne Granulom als typisch anerkannten Sektionsbefund, d. h. die Lymphdrüsen, Knochenmark, Milz usw. weisen das typische Granulationsgewebe auf, das durch den Reichtum an den beschriebenen Sternbergschen Zellen charakterisiert ist, neben denen sich aber auch mehrkernige Zellen, ja Riesenzellen, die ganz dem Langhansschen Typus entsprechen, vorfinden. Die zweite Gruppe umfasst 2 Fälle, die histologisch an das Sarkom erinnern und also den Dietrichschen Beobachtungen zuzuzählen wären. Gleichzeitig haben wir bei Besprechung dieser Fälle Gelegenheit, zu erwähnen, dass auch Dietrich und alle Autoren mit Ausnahme Tsunodas (er hat als einziger Autor auf diesem Gebiete eine Verschleppung von Geschwulstzellen gesehen) nach genauen histologischen Untersuchungen erklären, es sei in diesem sarkomähnlichen Gewebe doch immer jenes eigenartige Sternbergsche Granulationsgewebe nachzuweisen. Wir können an Hand unserer Fälle diese Behauptung nur bestätigen:

Fall I. M. M., 47 Jahre. Aufgenommen am 28. 7. 13. ins thurg. Kantonsspital. Patientin wurde seit einem halben Jahre vom Arzte als Asthma nervosum behandelt. Sie habe bemerkt, wie ihr Hals anschwoll und ihr beim Husten starke Atemnot verursachte.

Status praesens: Kachektisch aussehende blasse Frau; im hinteren Halsdreieck und in der Regio submaxillaris rechts schmerzlose Drüsenschwellung von mittlerer Konsistenz ohne Erweichung und Eiterung. Drüsen sind voneinander abgrenzbar und beweglich. Bei der Palpation der Apertura thoracis sup. findet man unter dem rechten Sternoklavikulargelenk einen höckerigen harten Tumor von Pflaumengrösse, der mit dem rechten Schilddrüsenlappen zusammenzuhängen scheint und beim Schlucken in die Höhe steigt. Perkussion über dem Sternum ergibt eine relative Dämpfung im oberen Drittel. Röntgenologische Untersuchung: Mediastinaltumor. (Operation: Drüsentumor im vorderen Mediastinum.) In der Krankengeschichte ist angegeben, dass im Verlaufe des Leidens die Konsistenz der Drüsenschwellung bis zur Knorpelhärte angewachsen sei und dass eine Verwachsung der Drüsen untereinander und mit grossen Gefässen (Carotis communis sinistra) stattgefunden habe. Milz bei tiefer Atmung zu palpieren, derb und hart. Leber überragt den Rippenbogen um zwei Querfinger, nicht druckempfindlich, Oberfläche glatt. Herz und Lungen ohne pathologischen Befund. Urin: Spuren Eiweiss, kein Zucker, keine Gallenfarbstoff-



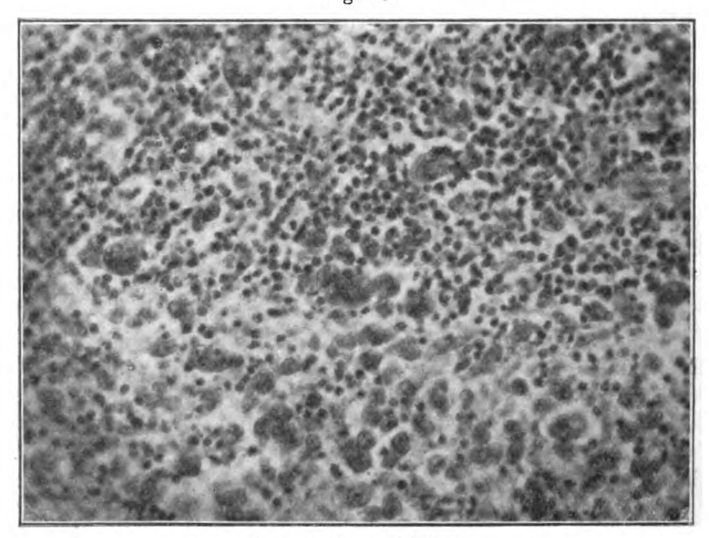
reaktion. Urobilin: positiv; Diazoreaktion: positiv. Patientin wies einen intermittierenden Fiebertypus auf, indem ca. 6 Tage lang das Fieber auf 38,6 und 38,8° C stand ohne erhebliche Tagesdifferenzen; darauf folgte eine Periode eher subnormaler Temperaturen. Während der Fieberperiode nahmen Drüsen- und Milzschwellung zu. Exitus letalis unter dem Bilde der allgemeinen Kachexie.

Sektionsbefund: Stark abgemagerte weibliche Leiche. Die Seitenpartien des Halses und die Supraklavikulargegend sind durch knollige Tumoren stark vorgewölbt; das Abdomen ist leicht aufgetrieben. Dünn- und Dickdarmschlingen mächtig gebläht. Im kleinen Becken 100 ccm leicht blutig gefärbter Flüssigkeit. Die Leber reicht in der rechten Mamillarlinie bis 3 cm unter den Rippenbogen. Zwerchfellstand links 5., rechts 4. Rippe. Die Lungen sinken bei Eröffnung der Pleurahöhlen kaum zurück. In den Pleurasäcken kein flüssiger Inhalt. Das Herz ist schlaff. Herzmuskulatur gelbrot. Im übrigen zeigen Herzbeutel und Herz keine Besonderheiten. Der linke Oberlappen ist durch strangförmige bindegewebige Adhäsionen mit der Brustwand verwachsen; die rechte Lunge ist frei. Oberhalb des Herzbeutels wird das Mediastinum von einem derben höckerigen Tumor eingenommen; die Lungen werden im Zusammenhang mit den Halsorganen herausgenommen. Die Tumormassen umschliessen Trachea und Stammbronchien in der Nähe der Bifurkation fast vollständig. Der Arcus aortae und die grossen Venenstämme sind ebenfalls vollkommen in die Geschwulstmasse eingebettet. Die Hauptmasse des Tumors entwickelt sich gegen den Hilus der rechten Lunge, von wo er in Form von wallnussgrossen Knollen in den Oberlappen rechts vordringt. Der ganze rechte Oberlappen ist ausserdem mit erbsengrossen, scharf umschriebenen, derben Knoten übersät. Einzelne sind zentral erweicht. Beim Einschneiden entleert sich eitriger Inhalt. Nach links reicht die Geschwulstmasse bis hart an den Hilus heran und ist daselbst mit den anthrakotischen Hilusdrüsen fest verwachsen. Die Wand der Trachea und der rechte Hauptbronchus sind in grosser Ausdehnung von Tumorgewebe durchwachsen. Die Innenfläche ist polsterartig vorgewölbt und lässt mehrere, zum Teil ulzerierte, Knoten erkennen. Der zum rechten Unterlappen führende Bronchus ist an seiner Abgangsstelle durch die vorgewachsenen Geschwulstmassen vollständig verschlossen. Der rechte Unterlappen selbst ist atelektatisch. Die Schnittfläche des Hauptbronchus ist gelblichweiss und wird von zahlreichen, verschieden breiten, sehr derben bindegewebigen Septen durchzogen. Ausser kleinen eitrig erweichten Abschnitten fallen eigentümlich opake trockene Stellen auf, von denen sich mit dem Messer krümelige grauweisse Massen abstreifen lassen. Diese unregelmässig zackig begrenzten, zum Teil konfluierenden Bezirke erinnern auffallend an Käseherde; gegen den Hals hin zu beiden Seiten der Trachea löst sich die kompakte Tumormasse in einzelne zum Teil untereinander noch verbackene Lymphdrüsen von äusserst wechselnder Grösse und Konsistenz auf. Die erstere schwankt zwischen der einer Erbse und der eines Taubeneies. Die Konsistenz ist teils zerfliesslich weich, teils derb bis knorpelhart. Die Schnittflächen der weicheren Drüsen gelblich bis rötlich-weiss und transparent, das Gewebe leicht vorquellend. In einigen wenigen Drüsen finden sich ähnliche, wie verkäst aussehende Herde, wie sie im Haupttumor gefunden wurden. Andere zeigen im Zentrum beginnende eitrige Einschmelzung. In der Höhe des Schildknorpels fallen mehrere haselnussgrosse Drüsen durch ihre teils braunrote, teils weisse Farbe auf. Die Schnittfläche zeigt dieselben Farbendifferenzen. Gleichzeitig heben sich die braunroten Partien durch die weichere Konsistenz von dem als weissen, etwas derberen scharf umschriebenen Knoten imponierenden Anteil ab. Die grossen Gefässe ziehen zum grössten Teil unverändert durch die Geschwulstmasse hindurch. Nur die linke Vena anonyma ist in der Nähe ihrer Teilungsstelle sehr innig mit dem Tumor verwachsen. Beim Einschneiden lässt sich daselbst die Gefässwand makroskopisch nicht mehr scharf vom Tumorgewebe abgrenzen. Das letztere scheint ganz allmählich in die Gefässwand überzugehen. Die Milz



(Taf. VIII, Fig. 1) ist kaum vergrössert, misst 9,5:6:4 cm. Die Kapsel ist leicht gefaltet; in der Nähe des oberen Poles sitzt ein wallnussgrosser, auffallend derber, etwas über die Oberfläche prominierender, scharf umschriebener Knoten. Die Schnittfläche der Milz ist braunrot. Trabekel springen stark vor; Follikel nur undeutlich zu erkennen. Die beiden Hälften des Tumors heben sich stark gegenüber dem umliegenden Milzgewebe ab. Ihre Begrenzung ist sehr scharf, die Schnittfläche grauweiss. Der Knoten scheint sich aus einzelnen radienartig angeordneten Abschnitten zusammenzusetzen, die durch derbere bindegewebige Septen voneinander geschieden sind. Nebennieren und Nieren: o. B. An der kleinen Kurvatur des Magens sitzt nahe dem Pylorus ein flach erhabenes Geschwür mit wallartig aufgeworfenen, auf dem Durchschnitt markigen Rändern. Die retroperitonealen Lymphdrüsen sind durchschnittlich haselnussgross, zeigen die gleichen Veränderungen wie am Halse. Die Leber ist nicht vergrössert. Oberfläche glatt. Schnittfläche braun, ohne Besonderheiten. Das Knochenmark der langen Röhrenknochen ist dunkel braunrot. Tumormetastasen nicht zu finden.

Fig. 1.



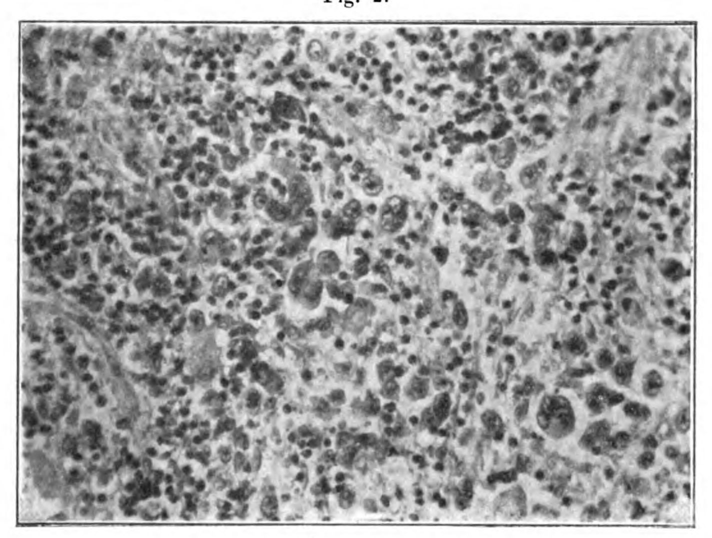
Lymphdrüse. Fall I.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Tumor (Lymphosarcoma?) mediastini mit ausgedehnten Lymphdrüsenmetastasen, Tumor lienis, Ulcus carcinomatosum ventriculi.

Histologischer Befund: Lymphdrüsen (Fig. 1): Die makroskopisch braunroten Abschnitte der Lymphdrüsen in der Höhe des Ringknorpels sind durch eine mächtige Erweiterung der Lymphsinus charakterisiert; diese letzteren sind mit polymorphkernigen Leukozyten, Lymphozyten und zahlreichen zum Teil in grösseren Komplexen zusammenliegenden verfetteten Endothelzellen angefüllt, deren Kerne vielfach die Zeichen pyknotischer Schrumpfung und des karyorrhektischen Zerfalles darbieten. Keimzentren sind nirgends zu finden. Die breiten Markstränge setzen sich aus Lymphozyten, Retikulumzellen und stellenweise sehr zahlreichen polymorphkernigen Leukozyten zusammen. Die derberen, durch die weisse Farbe gekennzeichneten Abschnitte setzen sich mit scharfer Grenze gegen das übrige Gewebe ab und fallen schon bei schwächster Vergrösserung durch das Fehlen der erweiterten Lymphsinus auf. Sie setzen sich

hauptsächlich aus Lymphozyten zusammen, zwischen denen etwas spärlich Plasmazellen und polymorphkernige Leukozyten eingestreut sind. Als besonders charakteristische Zellelemente liegen teils in Nestern, teils isoliert ganz unregelmässig über das Gewebe verstreut ein bis mehrkernige auffallend grosse Zellen. Ihre Kerne sind sehr unregelmässig gestaltet, teils oval, teils gelappt, die Grösse äusserst wechselnd. Sie liegen besonders in den zentralen Abschnitten des Protoplasmaleibes. Einzelne Zellen lassen jedoch eine randständige Anordnung ihrer Kerne nach Art der Langhansschen Riesenzellen nicht verkennen. Der Protoplasmaleib ist durch eine ausgesprochene Basophilie gekennzeichnet. Er färbt sich mit Pyronin intensiv rot. Der Kern ist scharf begrenzt, besitzt ein feines Chromatinnetz und enthält ein oder mehrere verschieden gestaltete grosse Kernkörperchen, die sich bei der Methylgrünpyroninfärbung als leuchtend rote Gebilde darstellen lassen. In den härteren Drüsen findet sich eine ausgesprochene Tendenz zur narbigen Veränderung des Granulationsgewebes. Ueberall treten schmale oder breitere Septen und Züge von mehr oder weniger zellarmem, stellenweise ausge-

Fig. 2.



Milz. Fall I.

sprochen hyalinem Bindegewebe auf, zwischen denen das aus den oben skizzierten verschiedenartigen Zellelementen in den verschiedensten quantitativen Mischungsverhältnissen zusammengesetzte Granulationsgewebe liegt. Auffallend ist an vielen Stellen ein mächtiges Ueberwiegen der Lymphozyten, so dass man bei der Durchsicht einzelner Präparate geneigt sein könnte, ein Lymphozytom anzunehmen. Bei genauerem Zusehen und besonders bei der Färbung mit Methylgrünpyronin lassen sich jedoch überall, oft allerdings in sehr spärlicher Anzahl, die grossen, meist vielkernigen Zellen mit basophilem Zelleib und leuchtend roten Kernkörperchen nachweisen. Auch fehlen die übrigen Bestandteile, die das Gewebe als Granulationsgewebe kennzeichnen, nämlich Fibroblasten, Plasmazellen und polymorphkernige Leukozyten nirgends. Die Wandung des rechten Hauptbronchus ist fast vollständig durch Granulationsgewebe substituiert, das auch hier von derben Bindegewebszügen durchsetzt ist. Als Ueberreste der ursprünglichen Gewebe finden sich nur noch die relativ gut erhaltenen Knorpelspangen und Schleimdrüsen. Die Adventitia der linken Vena cava superior ist in grosser Aus-

dehnung von granulomatösen Wucherungen mit allen charakteristischen Zellelementen durchsetzt. Die äussersten Lagen der Media zeigen eine starke Rundzelleninfiltration. Die Knoten in der Lunge setzen sich aus demselben zellreichen Gewebe zusammen, wie es in den Lymphdrüsen sich findet. Ihr Uebergang in das erhaltene Lungengewebe vollzieht sich ganz allmählich, indem von der Peripherie des Knotens her das Granulationsgewebe sukzessive in die Alveolen vorwuchert; in den unmittelbar angrenzenden Abschnitten tritt eine starke Desquamation der verfetteten Alveolarepithelien ein. Ein besonderes Interesse verdienen die Veränderungen der Milz (Fig. 2). Das Milzgewebe ist in grosser Ausdehnung erhalten, Follikel wohl entwickelt, die Trabekel breit und derb. Der Knoten setzt sich aus kleineren und grösseren Knötchen zusammen, die durch derbe, bindegewebige Septen voneinander geschieden sind. Die zellreichen Knötchen bestehen aus Lymphozyten, Plasmazellen, polymorphkernigen Leukozyten, unter denen besonders zahlreiche eosinophile Zellen auffallen, und den grossen ein oder mehrkernigen typischen Sternbergschen Zellen. In den derben, bindegewebigen Narbensträngen lassen sich oft reihenweise, entsprechend dem Verlauf der Lymphspalten angeordnete eosinophile Zellen und einzelne hier und da in kleineren Gruppen zusammenliegende Mastzellen zur Darstellung bringen. Der Uebergang der granulomatösen Wucherung in das Milzparenchym vollzieht sich ziemlich unvermittelt. Wenn schon bei der makroskopischen Untersuchung in einzelnen Granulomknoten grössere und kleinere wie verkäst aussehende Abschnitte auffielen, so lassen sich bei der mikroskopischen Untersuchung derartige Nekroseherde in der verschiedensten Ausdehnung in allen granulomatösen Wucherungsbezirken nachweisen. Die kleinsten derartigen Nekrosen sind gekennzeichnet durch eine Anhäufung polymorphkerniger Leukozyten, unter denen die Eosinophilen quantitativ besonders hervortreten. Zwischen den Leukozyten finden sich als Ueberreste des zugrunde gegangenen Granulationsgewebes nur noch kern- und strukturlose Zellschatten. In den grösseren Nekroseherden wird das Zentrum von einem strukturlosen Zelldetritus gebildet, der nach aussen von einem mehr oder weniger dichten Mantel polymorphkerniger, zum Teil eosinophiler Leukozyten umgeben wird. Eine auffallende Erscheinung, die besonders in den derberen Drüsen uns entgegentritt, bildet eine ausgedehnte Verfettung aller Zellelemente an der Peripherie der granulomatösen Knötchen.

Histologische Diagnose: Lymphogranulomatosis. Granulomata mediastini et lienis.

Fall II. P. Is., 40 Jahre. Wurde am 27. 8. 13 wegen eines Tumors in der linken Axilla ins Schwesternhaus vom Roten Kreuz aufgenommen. Anamnestisch gibt Patient, ein Engländer, an, sein Vater und eine Schwester leiden an einer „sogenannten Drüsenkrankheit". Patient selber habe seit etwa einem halben Jahre bemerkt, wie seine linken Kieferdrüsen angeschwollen seien, und namentlich sei ihm das Auftreten einer Geschwulst in der linken Achselhöhle aufgefallen. Diese Geschwulst sei nie schmerzhaft gewesen, habe aber an Grösse und Derbheit immer mehr zugenommen.

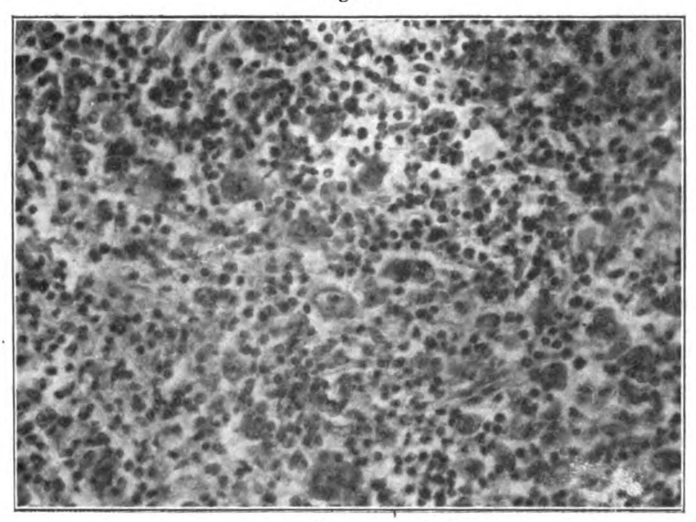
Status praesens: Mittelgrosser, blasser Herr. Submaxillar- und Sublingualdrüsen etwas vergrössert, ebenso die rechten Axillardrüsen. Diese Drüsen sind rund bis oval, haselnussgross, sehr beweglich, so dass man bei der Palpation ein grobkörniges Gefühl hat. In der linken Axilla dagegen findet man ein Drüsenkonglomerat, einen faustgrossen Tumor, über dem die Haut etwas adhärent ist. Herz und Lungen weisen keine pathologischen Veränderungen auf. Milz bei tiefer Atmung gerade zu fühlen. Auch perkutorisch kann eine mässige Milzvergrösserung gefunden werden. Konsistenz mittelhart, Oberfläche glatt, stark ausgesprochener Margo crenatus. Leber überragt den Rippenbogen in der Mamillarlinie um etwa 1 cm. Oberfläche glatt, nicht druckempfindlich. Feinkörnige, gut bewegliche Drüsenschwellung in beiden Ellenbeugen und in der rechten Kniekehle. Urin: Eiweiss negativ, Zucker negativ, kein Bence-Jones-Eiweisskörper. Diazoreaktion positiv, Urobilin stark positiv. Voll-



kommene Ausräumung der ganzen linken Axilla (Dr. Monnier). Wundverlauf ein vollständig normaler. Auffällig war nur, dass nach der Operation die rechtsseitigen Axillardrüsen wie ein frischer Schub anschwollen. Patient verliess leider das Spital und entzog sich so weiterer Beobachtung. Fieber wurde während des Spitalaufenthaltes nie beobachtet.

Pathologisch-anatomische Untersuchung des von Dr. Monnier dem pathologischen Institut überwiesenen Operationspräparates: das eingesandte zweifaustgrosse Drüsenpaket setzt sich aus zahlreichen erbsen- bis wallnussgrossen, teils gegeneinander verschieblichen, teils unter sich verbackenen Drüsen zusammen. Dieselben sind in ein lockeres, hellgelbes Fettgewebe eingebettet. Die Konsistenz der einzelnen Drüsen ist sehr verschieden. Die einen sind weich, andere prall elastisch, wieder andere derb bis hart. Die Schnittfläche gelblich weiss, diejenige der derberen Knollen asbestartig glänzend, mit kleineren, gelbbraun verfärbten Bezirken. Andere Drüsen sind zentral erweicht und entleert sich beim Einschneiden eine eiterähnliche, graugrüne

Fig. 3.



Lymphdrüse. Fall II.

Masse. Auf der Schnittfläche mehrerer weicher Knoten fallen rundliche oder unregelmässig begrenzte gelblichweisse trockene Herde auf, die sich vom umliegenden Gewebe durch eine intensiver gelbe Zone absetzen. Um die meisten Drüsen findet sich eine derbe bindegewebige Kapsel. In einzelnen kleineren Drüsen lassen sich noch Ueberreste von erhaltenem graurotem oder braunrotem Drüsengewebe erkennen, das sich mit scharfer Grenze gegen die gelblich weissen, etwas derberen Erkrankungsherde absetzt. Ausserdem fällt eine eigentümlich blätterige Beschaffenheit der makroskopisch unveränderten Lymphdrüsenabschnitte auf.

Mikroskopische Untersuchung (Fig. 3): In den weichen, grau- und braunroten Abschnitten der oben beschriebenen Drüsen sind die Lymphsinus mächtig erweitert und mit polymorphkernigen Leukozyten und Lymphozyten, ferner mit vereinzelten desquamierten Endothelzellen vollgepfropft. Die Markstränge sind durchschnittlich schmäler wie die weiten Sinus und setzen sich hauptsächlich aus Lymphozyten und Retikulumzellen zusammen. Polymorphkernige Leukozyten und Mastzellen sind nur in geringer Zahl über das Parenchym zerstreut. An einzelnen Stellen fallen in den Marksträngen blasser färbbare Knötchen auf, die aus epithelioiden Zellen



zusammengesetzt sind. Langhanssche Riesenzellen sind darin nicht zu finden. Lymphknötchen im Keimzentrum fehlen vollständig. Die makroskopisch gelblichweissen Abschnitte setzen sich aus rundlichen Zellen zusammen, deren Kerne etwas grösser und blasser sind wie diejenigen der Lymphozyten. Der schmale Protoplasmasaum färbt sich mit Pyronin in Form von kleinen Schollen intensiv rot, ebenso das runde scharf umgrenzte Kernkörperchen. In zahlreichen derartigen Zellen lassen sich karyokinetische Kernteilungsfiguren darstellen. Die Zellen erinnern auffallend an Lymphoblasten. Zwischen diesen Elementen liegen in grösseren und kleineren Abschnitten 25 bis 50 μ im Durchmesser betragende Zellen, die einen oder mehrere, ovale oder gelappte Kerne mit ebenfalls stark hervortretendem Nukleolus umschliessen. Ausserdem finden sich zahlreiche Schatten zugrunde gegangener oder nekrotischer derartiger Zellen. Andere enthalten pyknotische Kerne. Polymorphkernige Leukozyten und Plasmazellen sind nur in sehr spärlicher Anzahl vertreten. Die übrigen in toto vergrösserten und etwas derben Drüsen zeigen in einzelnen Abschnitten eine ähnliche Struktur. Der grösste Teil jedoch setzt sich aus einem zellärmeren, zur narbigen Induration neigenden Granulationsgewebe zusammen. Die Hauptmasse der zelligen Elemente wird aus Fibroblasten, Plasmazellen und typischen Sternbergschen Zellen mit stark basophilem Zelleib gebildet. Zwischen den Faserbündeln treten in den schwielig indurierten Abschnitten sehr zahlreiche Mastzellen auf. In allen Drüsen finden sich grössere und kleinere Nekroseherde, die von einem mehr oder weniger dichten Wall polymorphkerniger neutrophiler und vereinzelter eosinophiler Leukozyten umgeben sind. Die grossen Sternbergschen Zellen lassen sich stellenweise noch weit im Innern der Nekrosen wohl erhalten wiederfinden, wo die übrigen Bestandteile des Granulationsgewebes schon vollständig zugrunde gegangen sind. Die derben bindegewebigen Kapseln der Knoten sind stellenweise von zahlreichen Rundzellen durchsetzt, die auch in grösseren Haufen das umliegende Fettgewebe mit besonderer Bevorzugung der Gefässscheiden infiltrieren. In diesen ausserhalb der Drüsenkapsel gelegenen Zellanhäufungen lassen sich die typischen Sternbergzellen überall vermissen. Die Infiltrate bestehen aus Lymphozyten, Neutrophilen und stellenweise etwas stärker hervortretenden eosinophilen polymorphkernigen Elementen und einzelnen Plasmazellen. In allen Drüsen mit beginnender narbiger Induration lässt sich eine ausgedehnte Verfettung der an die narbigen Septen angrenzenden zellreichen Abschnitte feststellen.

Histologische Diagnose: Lymphogranulomatosis.

Fall III. Anna M., 30 Jahre, Hausfrau. Beobachtet auf der medizinischen Klinik vom 2. 4. bis 12. 8. 13. Das jetzige Leiden soll um Neujahr mit Husten, schleimig eitrigem Auswurf, mässig starken Nachtschweissen begonnen haben. Patientin wurde unter der Diagnose Lymphdrüsentuberkulose dem Spital eingeliefert.

Status praesens: Ernährungszustand schlecht. Schleimhäute sehr blass. Haut lässt sich in Falten abheben. Lymphdrüsenstatus: Am Halse sind rechts und links die Drüsen längs des Sternokleidomastoideus haselnuss- bis walnuss-, zum Teil hühnereigross, in mächtigen Konglomeraten. Eine rundlich ovale Drüse über dem Ringknorpel ist fühlbar. Sämtliche Drüsen sind gegen die Umgebung abzugrenzen und etwas verschieblich. Die Konsistenz ist elastisch. Einige, und zwar die druckempfindlichen, sind knorpelhart. Die Form der Drüsen ist rund bis oval; zum Teil liegen sie einzeln gut beweglich, zum Teil verbacken in Paketen zusammen. Grosse Drüsenkonglomerate in beiden Fossae supraclaviculares, von denen die einzelnen Drüsen nicht über Haselnussgrösse hinausgehen. Auch unter dem Trapezius sind harte Drüsen durchfühlbar (sämtlich druckempfindlich). Achselhöhlen: Hier finden sich bedeutend stärker vergrösserte Drüsen, deren einzelne bis kastaniengross sind,



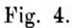
in Paketen verbacken. Die Inguinaldrüsen sind ebenfalls deutlich vergrössert, von weicher Konsistenz. Im Verlaufe der Krankheit traten ferner Drüsenschwellungen in den Ellbogen- und Kniebeugen auf, namentlich starke Konglomeratdrüsen in der rechten Fossa ovalis. Bei der Palpation des Abdomens fällt vor allem die stark vergrösserte Milz auf, die mit deutlich fühlbarem Margo crenatus bis in Nabelhöhe herabreicht. Oberfläche höckerig, die einzelnen Höcker bis haselnussgross. Die Leber überragt den Rippenbogen in der rechten Mamillarlinie um 2 cm. Dieselbe ist weder höckerig noch druckempfindlich. Herz und Lungen ohne pathologischen Befund. Ophthalmoskopisch: o. B. Urin blassgelb. Zucker negativ. Eiweiss in Spuren, Urobilin positiv, Diazoreaktion acht Tage vor Exitus letalis positiv. Zeitweise ein kontinuierliches Fieber (38,1—38,7° C); gegen das Ende zeigte der Fiebertypus eher einen intermittierenden Charakter. Sehr starker Pruritus cutaneus. Zuerst wurden die unteren Extremitäten, dann der ganze Körper befallen. Patientin litt schwer unter dem Hautjucken. Exitus letalis unter dem Bilde der allgemeinen Kachexie.

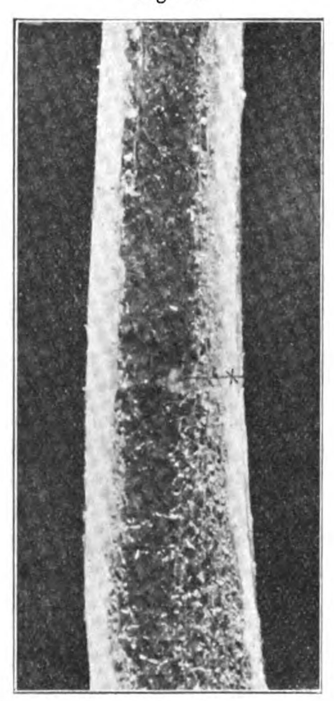
Sektionsprotokoll (Obduzent: Prof. Dr. Busse): Stark abgemagerte, weibliche Leiche, Haut ungewöhnlich blass. Füsse ödematös. Abdomen leicht aufgetrieben. Am Hals, in den Axillarhöhlen und Leistenbeugen sind stark vergrösserte Lymphdrüsenpakete zu sehen und zu fühlen. An der Innenfläche der Dura mater ein dünner menbranartiger Fibrinüberzug mit einzelnen kleinen Blutungen. Pia mater ödematös. Arterien der Gehirnbasis zart. Die Hirnsubstanz in allen Teilen sehr anämisch. In der vorderen Hälfte des linken Linsenkernes ein haselnussgrosser Erweichungsherd von gelblicher Farbe. Die Sinus der Schädelbasis und der Sinus longitudinalis enthalten nur wenig braunrote Gerinnsel. Das Fettgewebe auf dem Hauptschnitt ist sehr spärlich und in Form kleinster intensiv gelber Läppchen vorhanden. In der Bauchhöhle 150 ccm rötlich klarer Flüssigkeit. Die Leber überragt den rechten Rippenbogen in der Mamillarlinie um 4 cm. Die Milz den linken um 6 cm. Zwerchfellstand rechts 4. Interkostalraum, links 5. Rippe. Zu beiden Seiten des Halses liegen grosse Drüsenpakete, über welche die Musculi sternocleidomastoidei stark gespannt hinwegziehen. Der linke Kopfnicker lässt sich nur schwer von den darunterliegenden Drüsen ablösen. In der rechten Pleurahöhle finden sich 1100 ccm klarer gelblicher Flüssigkeit. Linke Pleurahöhle zum grössten Teil obliteriert, ohne Flüssigkeitsansammlung. In der oberen Hälfte des Mediastinums, besonders direkt hinter dem Manubrium sterni mächtige Drüsenpakete, die zusammen einen grobknolligen Tumor darstellen. Im Herzbeutel 120 ccm klarer wässriger Flüssigkeit. Subepikardiales Fettgewebe im Zustand hochgradigster gallertiger Atrophie. Herzmuskel braun, Klappen intakt. Linke Lunge zum grössten Teil lufthaltig, in der Spitze ein im Zentrum erweichter Knoten von 2,5 cm Durchmesser. Schnittfläche grauweiss, transparent. Ein eben solcher Knoten von 4 cm Durchmesser am obern Rand des linken Unterlappens. Rechte Lunge mit Ausnahme der Spitze von einer gleichmässig dicken trockenen Fibrinschicht überzogen. Ueber dem Unterlappen kleine Hämorrhagien und zahlreiche bis linsengrosse grauweisse Knötchen. Die rechte Lunge ist im Oberlappen lufthaltig, der Unterlappen zum grössten Teil atelektaktisch. Erkrankungsherde wie in der linken Lunge nicht zu finden. Hinter- und unterhalb der linken Klavikula findet sich an der Aussenseite des Thorax ein grosses Drüsenpaket von 12 cm Länge, 7 cm Breite und 4 cm Dicke. Schnittfläche der Drüsen teils grauweiss und feucht, teils trocken wie verkäst; teils ist das Zentrum in eine eiterähnliche Masse verwandelt. Auf der rechten Seite sind die infraklavikularen Lymphdrüsen, die ein Paket von 7:4:3 cm darstellen, mit der Haut fest verbacken, so dass sie scharf von derselben getrennt werden müssen. Die beiden Pakete gehen nach oben kontinuierlich in die mediastinalen und zervikalen Drüsentumoren über. Die Halslymphdrüsen sind zum grössten Teil weich, einige verkäst, die mediastinalen auffallend derb. Grösse der Lymph-



drüsen sehr wechselnd, die einzelnen erbsen- bis bohnengross, weich, hyperämisch und lassen auf der Schnittfläche intensiv weisse Knötchen von derberer Konsistenz erkennen. Andere Drüsen sind auffallend hart, weiss und fibrös. Tonsillen nicht vergrössert. Rachen, Oesophagus und Trachea o. B.

Milz (Taf. VIII, Fig. 2): Durch strangförmige und flächenhafte Adhäsionen mit dem Zwerchfell verwachsen. Am Hilus grosse Pakete zum Teil erweichter Drüsen. Die Milz misst 20:16:7,5 cm. An der Oberfläche zahlreiche, grauweiss verfärbte, infarktähnliche Einziehungen. Die Schnittfläche ist bunt, mit einer grossen Zahl kleiner, grauweisser Herde übersät, die von einem braunroten Hof umgeben sind und häufig eine derartige gruppenweise Anordnung erkennen lassen, dass rosettenartige Bilder zustande kommen. Ausserdem einige frische Nekroseherde und alte intensiv gelbe In-


Fig. 4.

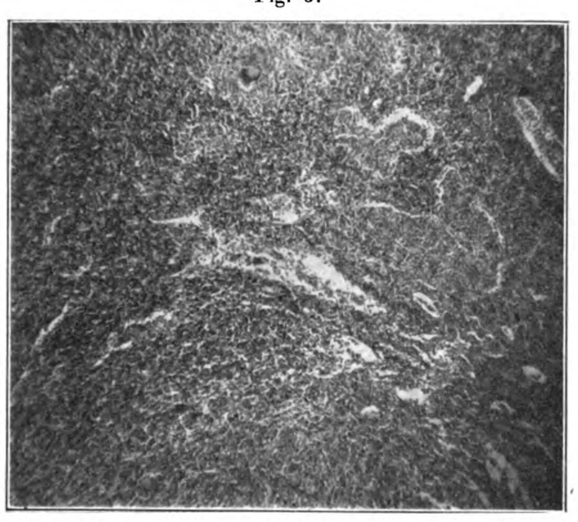


Rechter Femur mit Granulomknoten (×). Fall III.

farkte, die von einer derben schwieligen Bindegewebskapsel umschlossen sind. Linker Ureter leicht erweitert, wird durch grosse retroperitoneale Lymphdrüsen nach vorne verdrängt. Nebennieren und Nieren: o. B. Uterusschleimhaut grauweiss. Im Fundus eine beetartige Verdickung. Linkes Ovarium in Adhäsionen eingebettet. An der Oberfläche kleine, derbe, weisse Knötchen. Magen und Darm: o. B. Das Pankreas ist intensiv gelb gefärbt, liegt mitten in die mächtigen Drüsenpakete eingebettet. Auch an der Porta hepatis sind die Lymphdrüsen vergrössert, mit Knoten und Käseherden durchsetzt. Die Leber misst 25:21:8 cm, ist fettfrei und enthält eine grosse Menge eben sichtbarer bis hirsekorngrosser grauweisser Knötchen. Retroperitoneale Lymphdrüsen sehr stark vergrössert, mit dem Periost der Wirbelsäule verwachsen, ebenso mit den Musculi psoas. In beiden finden sich reihenweise angeordnete, hanfkorngrosse weisse Knötchen. Die grossen abdominalen Lymphdrüsen besitzen eine teils markige, teils sehnig fibröse oder eigentümlich grauweiss und gelb gefleckte Schnittfläche.

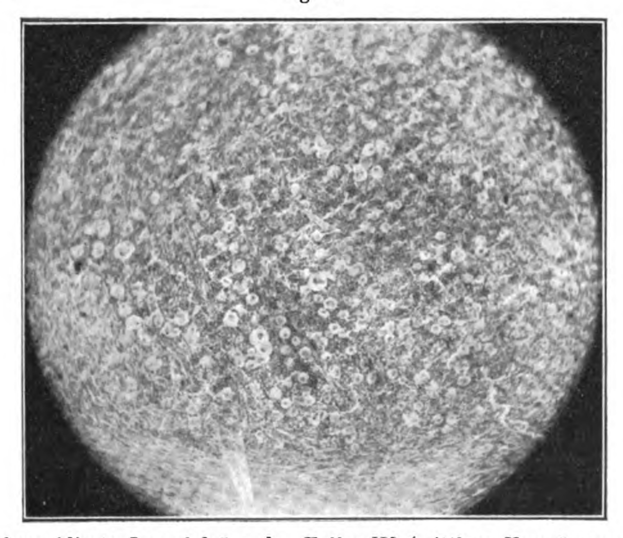
Einzelne sind teilweise vollständig eitrig und käsig erweicht. Die Lymphdrüsen in der rechten Schenkelbeuge sind bohnen- bis wallnussgross, weich, Schnittfläche grauweiss, ohne Verkäsungen. Das Mark der langen Röhrenknochen ist dunkel kirschrot, fest und enthält vereinzelte grauweisse, erbsengrosse Knoten mit eigentümlich gallertig glasig aussehendem bis 5 mm breitem gelblichem Hof (Fig. 4).

Fig. 5.



Lymphdrüse des Falles III (schwache Vergrösserung).

Fig. 6.



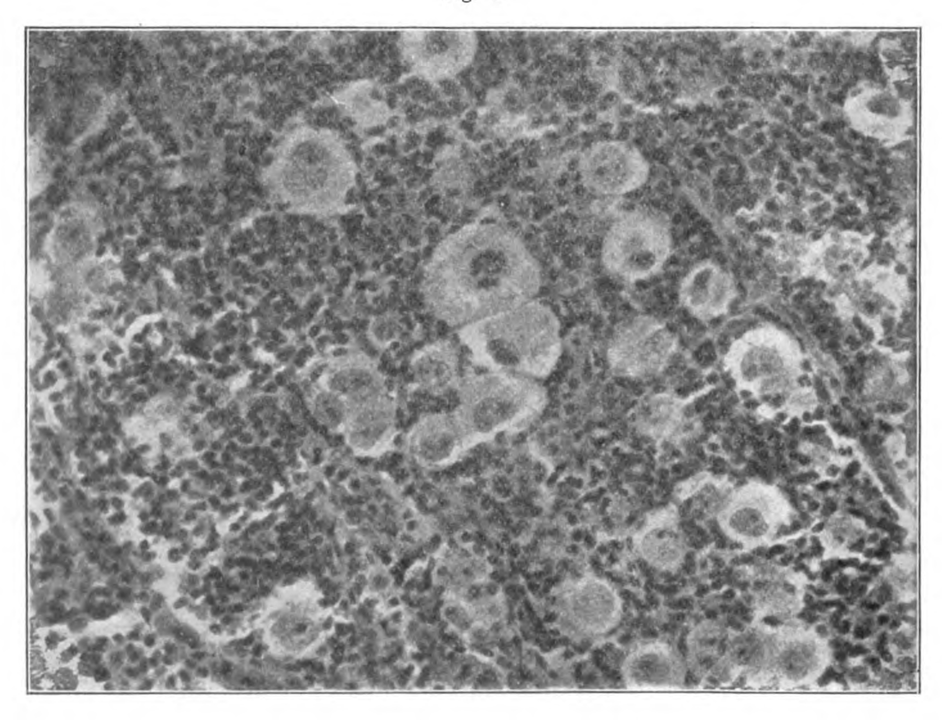
Probeexzidierte Lymphdrüse des Falles III (mittlere Vergrösserung).

Histologischer Befund: 1. Probeexzision einer prästernalen Lymphdrüse (Fig. 5, 6 u. 7): Die zentralen Abschnitte der Drüse werden von einem mit Kernbröckelchen vermischten Zelldetritus gebildet. Die Peripherie besteht aus einem ganz eigenartigen Granulationsgewebe. Schon bei schwacher Vergrösserung fallen darin



grosse blasse Zellen auf, deren breiter Protoplasmasaum sich sehr scharf von den umliegenden, zum grössten Teil spindelförmigen Zellen abhebt. Die in Ein- oder Mehrzahl vorhandenen, zentral gelegenen Kerne dieser grossen, zunächst als Ganglienzellen imponierenden Elemente sind äusserst scharf umschrieben, oval und enthalten ein oder zwei grosse exzentrisch gelegene Kernkörperchen. In vielen dieser Zellen finden sich teils typische bipolare, teils atypische multipolare Teilungsfiguren. Der Zelleib ist besonders in den periphersten Abschnitten stark mit Pyronin färbbar, ebenso die grossen runden Kernkörperchen. Die Durchmesser dieser grossen Zellen schwanken zwischen 25 und 60 Mikren. Ausser den Spindelzellen finden sich im zwischenliegenden Gewebe spärlichere Lympho- und Leukozyten, unter denen eosinophile Zellen auffallend reichlich vertreten sind. Gegen die zentrale Nekrose hin nimmt die Zahl

Fig. 7.



Probeexzidierte Lymphdrüse des Falles III (starke Vergrösserung).

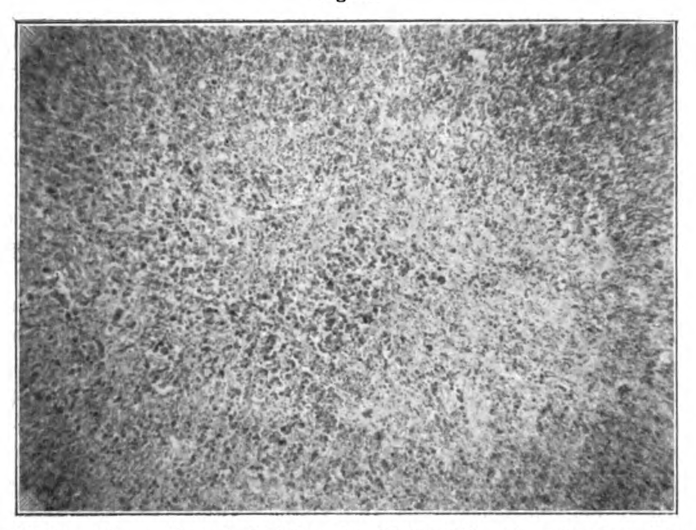
der polymorphkernigen Leukozyten allmählich zu, um am Rande der Nekrose einen dichten, aus Neutrophilen und eosinophilen Leukozyten zusammengesetzten Wall zu bilden. Die ganze so veränderte Drüse wird von einer dicken derben, stellenweise hyalin entarteten fibrösen Kapsel umschlossen. In den Lymphspalten zwischen den Bindegewebsbündeln finden sich kleinere und grössere Lymphozytenanhäufungen und einzelne Mastzellen. Auch im umliegenden Fettgewebe fällt eine herdweise kleinzellige Infiltration auf, die besondere Beziehungen zu den Gefässen und deren Scheiden erkennen lässt. Auch in diesen Zellanhäufungen treten die eosinophilen Leukozyten relativ zahlreich auf.

2. Histologische Untersuchung des Sektionsmaterials. a) Lymphdrüsen (Fig. 8 u. 9): Es wurden Drüsen aus den verschiedensten Teilen des Körpers untersucht. Besonderen Wert legten wir auf die Untersuchung weicher und nach der klinischen Beobachtung erst in jüngster Zeit erkrankter Knoten. Bei ge-



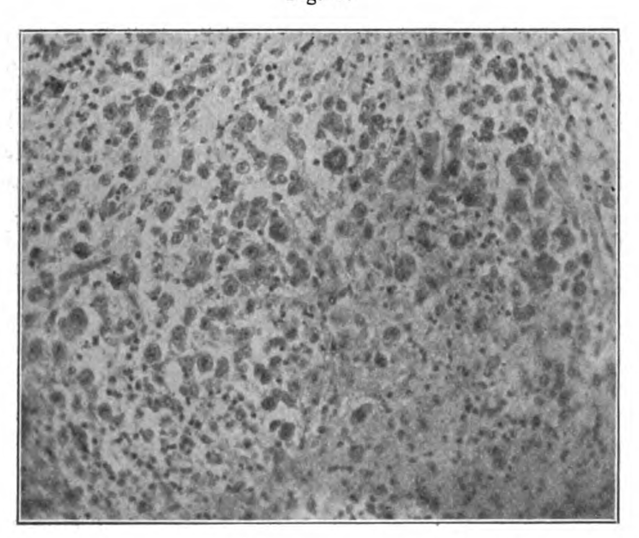
nauestem Nachsehen fanden sich auch einige kleine graurote Drüschen, die makroskopisch unverändert schienen. Mikroskopisch zeigten sich jedoch bedeutende Abweichungen vom normalen histologischen Aufbau der Lymphdrüsen. In erster Linie fällt der vollständige Mangel von Lymphfollikeln und Keimzentren auf. Die Lymph-

Fig. 8.



Lymphdrüse retroperitoneal (Sektion des Falles III), schwache Vergrösserung.

Fig. 9.



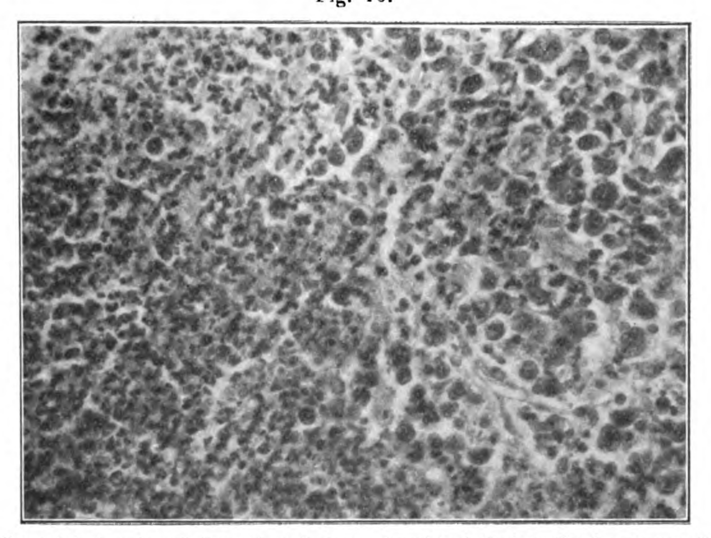
Lymphdrüse retroperitoneal (Sektion des Falles III), starke Vergrösserung.

sinus sind mächtig erweitert, mit desquamierten, verfetteten Endothelzellen angefüllt. Die Markstränge breit, enthalten ausser Lymphozyten zahlreiche spindelförmige Zellen und polymorphkernige Leukozyten. Eosinophile Zellen sind nur sehr spärlich vertreten. Andere Drüsen, die zur Hälfte weich und braunrot, zur Hälfte gelblichweiss und etwas

derber sind, besitzen in den ersteren Abschnitten einen ähnlichen Aufbau, wie die oben beschriebenen makroskopisch unveränderten Drüsen, nur findet sich hier in den Marksträngen stellenweise ein Ueberwiegen polymorphkerniger neutrophiler Leukozyten. Ebenso sind die Lymphsinus zum grössten Teil mit Leukozyten angefüllt, während verfettete Endothelzellen quantitativ etwas in den Hintergrund treten. Gegen die makroskopisch durch die Farbe und Konsistenz sich abhebenden gelblichweissen Partien hin hören Lymphsinus und Markstränge ziemlich plötzlich auf. Sie gehen über in ein gleichmässig zusammengesetztes Granulationsgewebe. Der Charakter dieses letzteren wird besonders bedingt durch zahlreiche grosse Zellen mit ein oder mehreren unter sich ganz verschieden grossen und verschieden gestalteten Kernen. Diese letzteren sind zum grössten Teil zentral angeordnet und von einem durchschnittlich sehr breiten Protoplasmasaum umgeben. Die Zellgrenzen sind ziemlich scharf. Hier und da lassen sich kleine Fortsätze zwischen die umliegenden Zellen vorspringend nachweisen. Im grossen und ganzen ist jedoch die Zellform rundlich oder oval. Bei der Färbung mit Methylgrünpyronin nimmt der Zelleib besonders in der peripheren Zone eine intensiv rote schollige Färbung an. Ebenso färben sich die in Ein- oder Mehrzahl vorhandenen, teils runden, teils ganz unregelmässig gestalteten Kernkörperchen leuchtend rot. Durch diese besonderen färberischen Eigenschaften heben sich diese ein- und mehrkernigen Riesenzellen schon bei schwächster Vergrösserung äusserst scharf vom übrigen Gewebe ab, das sich aus dicht liegenden, oft in Zügen angeordneten spindel- und sternförmigen Zellen mit längsovalem Kern, Lymphozyten, Plasmazellen und polymorphkernigen Leukozyten in wirrem Durcheinander zusammensetzt. An der einen oder andern Stelle fallen stärkere Anhäufungen neutrophiler Leukozyten auf, in deren Bereich die übrigen Elemente des Granulationsgewebes nur noch als nekrotische struktur- und kernlose Zellschatten erkennbar sind. Auch an den Leukozyten lassen sich nekrobiotische Vorgänge in Form von pyknotischen und karyorrhektischen Kernveränderungen nachweisen. Eosinophile Zellen sowie Mastzellen sind nur ganz vereinzelt anzutreffen. Die ganze Drüse besitzt eine schwielig verdickte fibröse Kapsel, die von Nestern und Zügen von Lymphozyten und Rundzellen durchsetzt ist. Die weichen, gelblich oder grauweissen Drüsen mit fischfleischähnlichem transparentem Parenchym, wie sie besonders in der Zervikalgegend und in den retroperitonealen und inguinalen Knoten überwiegen, zeigen im grossen und ganzen dieselbe histologische Struktur, wie sie soeben skizziert worden ist. Nur ist das quantitative Verhältnis der einzelnen Zelltypen, die das Granulationsgewebe zusammensetzen, grossem Wechsel unterworfen. Während in einzelnen Knoten die Lymphozyten überwiegen, beherrschen in andern die Riesenzellen vom Sternbergschen Typus das Bild. Aber überall sind die charakteristischen grösseren und kleineren Nekroseherde von einem mehr oder weniger dichten Leukozytenwall umgeben (Fig. 10). Die in der Literatur vielfach erwähnte Eosinophilie konnte am Sektionsmaterial nicht wieder gefunden werden, während sie in der durch Probeexzision gewonnenen Drüse als ein für die Diagnose ausschlaggebender Befund festgestellt worden ist. Vereinzelte eosinophile Leukozyten finden sich ziemlich gleichmässig über das ganze Granulationsgewebe verstreut. Wenn stellenweise eine ausgesprochene Neigung zu narbiger Bindegewebsneubildung auffällt, so verleiht diese letztere den derben und harten Knoten und besonders den grossen mediastinalen Tumoren ihren besonderen Charakter. Das Gewebe fällt nicht gleichmässig einer narbigen Schrumpfung anheim. Es entwickelt sich vielmehr im Innern der Drüsen ein vielkammeriges System von schmäleren und breiteren Bindegewebssepten, die zwischen sich grössere und kleinere Lücken fassen, in denen das typische Sternbergsche Granulationsgewebe wieder zu finden ist. Einzelne dieser zahlreichen Herde setzen sich fast ausschliesslich aus Lymphozyten, andere aus Fibroblasten, wieder andere aus Plasmazellenanhäufungen zusammen, in die vereinzelte oder dichter liegende Sternbergsche Zellen eingelagert sind. An der Grenze gegen die fibrösen Septen hin finden sich in vielen Knoten massige Anhäufungen von teils extra-, teils

intrazellulär gelagerten amorphen eisenhaltigen, dunkelbraunen Pigmentschollen, die schon makroskopisch in Form eines feinen dunkelbraunen Netzwerkes auf der Schnittfläche zu erkennen sind. In einzelnen makroskopisch schon durch die asbestartig glänzende Schnittfläche auffallenden knorpelharten Knoten überwiegt das narbig geschrumpfte Bindegewebe so sehr, dass nur noch spärliche Ueberreste des ursprünglich so massigen und zellreichen Granulationsgewebes in Form von kleinsten Rundzellenanhäufungen aufzufinden sind. Hand in Hand mit der narbigen Umwandlung geht eine sukzessive Verkleinerung der Drüsen, so dass als Abschluss des Entzündungsprozesses einer bis zu Hühnereigrösse herangewachsenen Drüse ein knorpelhartes, erbsengrosses, fibröses oder hyalines Knötchen resultiert. Schon makroskopisch ist in vielen Drüsen, besonders den derberen entlang den fibrösen Septen, eine zitronen- bis orangegelbe Verfärbung zu sehen. Bei Sudanfärbung zeigt sich nun, dass es sich an diesen Stellen um eine starke Verfettung des Granulationsgewebes handelt und weiterhin, dass in der Peripherie der meisten Granulomherde eine mehr oder minder breite

Fig. 10.

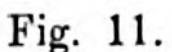


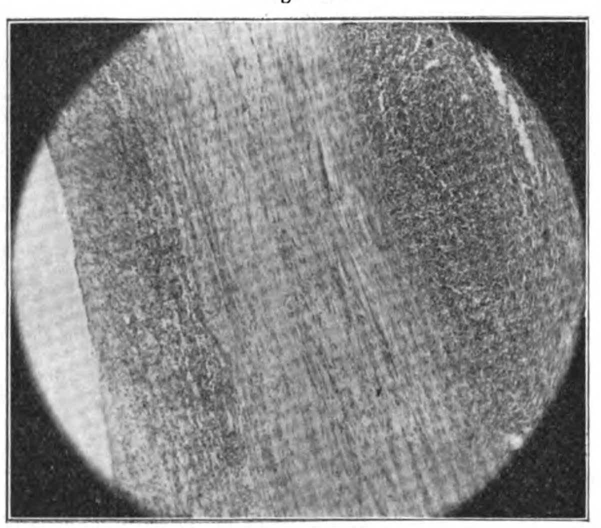
Lymphdrüse des Falles III mit dem charakteristischen Leukozytenwall.

Zone sich befindet, in der alle Zellen stark verfettet sind. Es scheint sich dabei um ein Vorstadium in der narbigen Umwandlung des Granulationsgewebes zu handeln. Auch die Bindegewebszellen in dem schwieligen Narbengewebe sind zum grossen Teil mit feinsten Fetttröpfchen vollgepfropft. Die Drüsenpakete sind mit der linken Vena anonyma fest verbacken. Die Granulomknoten durchsetzen die ganze Adventitia; auch in der Media lassen sich an einzelnen Stellen kleine Rundzellenanhäufungen auffinden, in denen auch spärliche Sternbergsche Zellen nachweisbar sind. An der Grenze zwischen Intima und Media findet sich ein ausgedehntes flächenhaftes, kleinzelliges Infiltrat, das sich aus Lymphozyten, Plasmazellen und einzelnen polymorphkernigen Elementen zusammensetzt (Fig. 11). Die Endothelauskleidung ist nirgends verändert. Ein Einwuchern in das Lumen des Gefässes ist nicht zu konstatieren.

b) Milz (Fig. 12): Milzkapsel ist stark verdickt, besteht aus breiten hyalinen Bindegewebslagen, die kleine Rundzellenanhäufungen zwischen sich fassen. Von normaler Struktur des Milzparenchyms lässt sich nichts mehr nachweisen. Ueberall fällt eine mächtige Entwicklung eines schwieligen hyalinen Bindegewebes auf, das in Form unregelmässiger, breiter Septen das Gewebe durchzieht. Zwischen den Septen

finden sich verschieden grosse Lücken ausgespart, in denen sich das von den Lymphdrüsen her bekannte Sternbergsche Granulationsgewebe in kaum veränderter Gestalt wieder zeigt. Das bunte Aussehen der Schnittfläche ist bedingt durch die hellweiss erscheinenden Granulomherde und die äusserst mächtigen, besonders entlang der Bindegewebszüge liegenden Anhäufungen von amorphem eisenhaltigem Blutpigment, die wieder abwechseln mit schwefelgelben, opaken, infarktähnlichen Nekroseherden, welche durch eine schwielige, zum Teil verkalkte bindegewebige Kapsel vom umgebenden Gewebe geschieden sind. Die quantitativen Verhältnisse der zelligen Herde gegenüber den bindegewebigen, schwieligen und hyalinen Anteilen wechseln mit der Konsistenz der Milz und ihrer verschiedenen Abschnitte. In den Granulomherden, besonders denjenigen, wo Plasmazellen etwas reichlicher vertreten sind, finden sich grössere und kleinere, teils intra-, teils extrazellulär gelagerte, oft in Häufchen angeordnete homogene kugelige Gebilde, die sich mit Fuchsin sehr intensiv färben (Russelsche Körperchen).


Fig. 11.



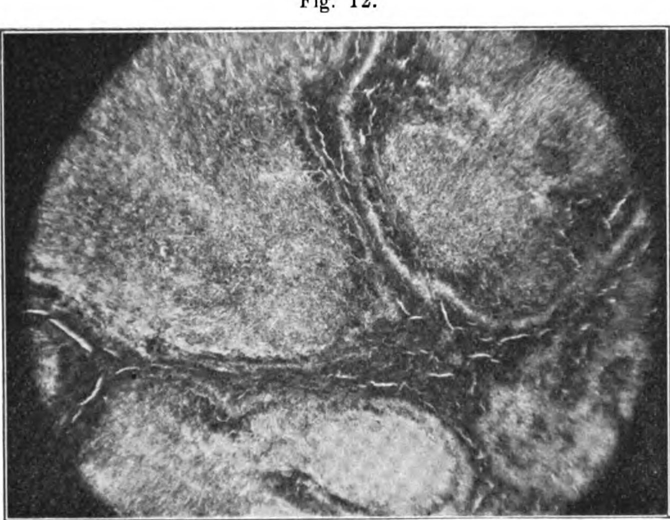
Vena anonyma des Falles III mit Einwucherung des Granulationsgewebes in die Adventitia und Media und Rundzellenanhäufungen an der Grenze von Media und Intima.

c) Lunge: Die beiden Knoten in der Lunge setzen sich zum grössten Teil aus dem typischen Sternbergschen Granulationsgewebe zusammen. Von der Peripherie der Knoten dringt das letztere in das umgebende Lungengewebe vor, indem es sukzessive die Alveolen anfüllt und die Alveolarsepten substituiert. Von den letzteren sind im Innern des Tumors kaum noch Ueberreste in Form von einzelnen elastischen Fasern zu erkennen. Die Bronchien werden von der Peripherie her infiltriert, indem das Granulationsgewebe knotenförmig unter Abhebung der Epithelauskleidung vorwächst. Man erkennt die ursprüngliche Wandung der Bronchien oft nur an den mitten im Granulationsgewebe verlaufenden Ringmuskelzügen und vereinzelten isolierten Knorpelinseln. Die Gefässe besitzen weit im erhaltenen Lungengewebe noch dicke Scheiben von Lymphozyten und Plasmazellen; andere sind durch Thromben verschlossen, die zum Teil in Organisation begriffen, zum Teil rekanalisiert sind. Die Alveolen sind in grosser Ausdehnung in den an die Knoten angrenzenden Lungenabschnitten von verfetteten Alveolarepithelien mit pyknotischen Kernen angefüllt. Während der eine Knoten ausschliesslich aus dem typischen Sternbergschen Granulationsgewebe besteht, wird der andere aus richtig tuberkulösem Gewebe gebildet. Es finden sich da-

selbst typische Tuberkel mit zentraler Verkäsung, Epithelioidzellen, Langhansschen Riesenzellen und einem mehr oder weniger dichten Lymphozytensaum. Das tuberkulöse und Sternbergsche Granulationsgewebe gehen ganz allmählich ineinander über. Auch finden sich Riesenzellformen, deren Zuteilung zum einen oder anderen Typus kaum möglich ist.

d) Knochenmark: Das Mark der langen Röhrenknochen ist dunkelrot und lässt mehrere kleine, gelblich weisse Knötchen mit glasigem Hof erkennen (Fig. 6). Mikroskopisch besteht es zum grössten Teil aus spindel- und sternförmigen Zellen, unregelmässig verteiltenLymphozytenhaufen, Myelozyten, Megalokaryozyten und anderen Knochenmarkselementen. Die gelblichen Knötchen erweisen sich als kleine Granulome mit allen Zellformen des Sternbergschen Gewebes. Zwischen das rote Knochenmark und diese gelblichen Granulomknötchen schiebt sich eine sehr zellarme Zone mit sternförmigen untereinander anastomosierenden Zellen ein, die in eine homogene, mit Eosin schwach färbbare Masse eingelagert sind. Ausser diesen granulomatösen Veränderungen finden sich in den verschiedensten Organen zweifellose, zum grössten Teil submiliare

Fig. 12.



Milz. Fall III (schwache Vergrösserung).

Tuberkel. Sie zeigen besonders in der Leber eine auffallend geringe Tendenz zur Verkäsung. Die meisten zeigen das typische Bild eines fibrösen Tuberkels. In einzelnen Lymphdrüsen finden sich inmitten und in unmittelbarer Umgebung des Sternbergschen Granulationsgewebes Epithelioidzellenanhäufungen, die sicher als Tuberkel gedeutet werden müssen.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Lymphogranulomatosis. Granulomata pulmonum et lienis.

Fall IV. F. Cha., 67 Jahre. Aufgenommen auf die medizinische Klinik 25.9.13. Patient ist Deutsch-Amerikaner. Eltern des Patienten sind an Altersschwäche gestorben. Seine Frau und seine Geschwister sind gesund. Patient bekam früher häufig Fieber, wenn er sich durch nicht gut zubereitete Speisen den Magen verdorben hatte. 1899 wurde er in New York wegen einer Striktur der Urethra operiert. Seine jetzige Krankheit soll vor 2 Monaten in Zürich begonnen haben. Patient bemerkte eine Anschwellung des Halses, so dass ihm seine Kragen zu enge wurden. Die Schwellung des Halses begann mit kontinuierlichen Schmerzen. Auch will Patient seit längerer

Zeit an Stechen und dumpfen Schmerzen in der Milzgegend gelitten haben. Der behandelnde Arzt verordnete Jodkali, Arsenik und Einreibungen mit Schmierseife. Früher hatte Patient an Diabetes mellitus gelitten, der aber gänzlich ausgeheilt sein soll. Mit der jetzigen Krankheit begann rechts eine Schwerhörigkeit und ein Gefühl des Verstopftseins in der Nase.

Status praesens: Mittelgrosser Patient mit ziemlich reichlichem Fettpolster. Haut etwas gelblich verfärbt, ebenso die Skleren. Lymphatischer Rachenring nicht geschwellt, keine adenoiden Vegetationen. Ophthalmoskopisch: rechts senile Pigmentierung; sonst zeigt der Fundus weder Gefässveränderungen, noch Blutungen, noch Herde. Linkes Auge: Glaskörper klar, Optikus normal. Unterhalb der Vena temporalis superior kleiner, unscharfer weisser Herd, leicht prominent. Etwa eine halbe Papillenweite von dem Herd entfernt zeigt ein Ast der Arteria temporalis superior eine

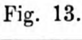
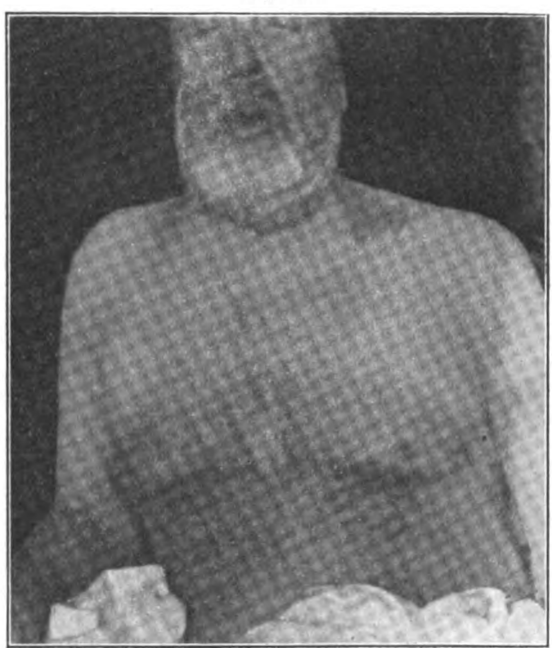


Fig. 13.



Fall IV.

varixähnliche Ausbuchtung. Lungen: o. B. Ueber dem Herzen, namentlich über der Trikuspidalis und Aorta ein lautes systolisches Geräusch zu hören. Puls gut gefüllt und gespannt. Leber überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger. Oberfläche glatt, nicht druckempfindlich. Milz bei tiefer Atmung in rechter Diagonalstellung zu palpieren, ziemlich hart, nicht höckerig. Die Perkussion ergibt eine Milzlänge von 13 cm. Lymphdrüsen: Submaxillar- und Sublingualdrüsen geschwollen, rund bis oval; gut bewegliche, ziemlich weiche Einzeldrüsen. Hinter dem Musculus sternocleidomastoideus beiderseits derbe harte Drüsenpakete. Ebenso sind hinter der Clavicula Drüsenschwellungen zu palpieren. Zu beiden Seiten des Halses grosse Konglomeratdrüsen, die dem Patienten ein monströses Aussehen geben (Fig. 13). Die Konglomeratdrüsen sind von den grossen Gefässen deutlich abgrenzbar. Die Haut darüber ist etwas adhärent. In beiden Axillae ebenfalls Drüsenpakete zu palpieren. Die einzelnen Drüsen klein, hanfkorngross, gut beweglich. In den Ellbogenbeugen beiderseits kleinere

Konglomeratdrüsen. Die Inguinaldrüsen deutlich fühlbar, gut beweglich, die Haut darüber verschieblich. In der Kniekehle links undeutlich fühlbare kleine Drüsenpakete. Konsistenz der Einzeldrüsen weich, der grossen Konglomeratdrüsen am Hals fast knorpelhart. Urin: Eiweiss Spuren, Zucker 2,47 pM., Urobilin positiv, Gallenfarbstoff negativ. Diazoreaktion positiv. Im Sediment keine Zylinder, dagegen vereinzelte ausgelaugte rote Blutkörperchen. Patient hatte 2 Tage hintereinander Schüttelfröste. Seit 29. 9. 13 weist die Fieberkurve eine Febris continua auf. Die Drüsen- und Milzschwellung hat zugenommen. Ein Drüsenpaket wird exstirpiert. Patient ist somnolent, zeitweise auftretende klonisch-tonische Zuckungen in der linken oberen und unteren Extremität. Exitus letalis unter den Zeichen des Herzkollapses.

Sektionsprotokoll (Obduzent Dr. Waelle): Mittelgrosse, sehr fette, männliche Leiche. In den Supraklavikulargruben, zu beiden Seiten des Halses, in der rechten Axilla und in den Inguinalbeugen sind stark vergrösserte harte Lymphdrüsen teils zu sehen, teils zu fühlen. Gehirnsektion: o. B. Im Abdomen kein flüssiger Inhalt. Die Leber überragt den rechten Rippenbogen um 2 cm, die Milz den linken um 8 cm. Sie ist durch flächenhafte Verwachsungen am Zwerchfell fixiert. Bei Eröffnung der Pleurahöhlen sinken die Lungen nur wenig zurück. Die Pleurasäcke sind leer. Die obere Hälfte des Mediastinums wird von zahlreichen erbsen- bis wallnussgrossen, harten Drüsen eingenommen, die zum grössten Teil gut gegeneinander isoliert sind. In der Nähe des linken Lungenhilus sind die vergrösserten Drüsen zu einem apfelgrossen Paket miteinander verwachsen. Das Herz ist kräftig entwickelt, etwas grösser wie die Leichenfaust, die Muskulatur braunrot, transparent. Die Lungen sind gleichmässig weich und lufthaltig, nur wenig anthrakotisch. Die Bronchien besitzen eine samtartige, dunkelrote Schleimhautauskleidung. Die kleineren Bronchien enthalten etwas eitrigen Schleim. In der rechten Supraklavikulargrube findet sich ein faustgrosses Drüsenpaket. Die Drüsen sind zum grössten Teil untereinander verbacken, ihre ursprünglichen Grenzen auf dem Durchschnitt jedoch noch deutlich zu erkennen. Im Innern der Knoten finden sich zahlreiche, zum grössten Teil rundliche, opake Nekroseherde. Das erhaltene Drüsengewebe ist gelblich oder grauweiss, durchscheinend und leicht überquellend. Zu beiden Seiten der Trachea liegen mehrere bis haselnussgrosse, weiche, graurote Drüsen, von deren Schnittfläche sich reichlich Pulpasaft abstreifen lässt. Die supraklavikularen Drüsen der linken Seite bilden ein kleinapfelgrosses Paket, zeigen im übrigen dieselben Veränderungen wie rechts. Die mediastinalen Drüsen, besonders das Paket vom Hilus der linken Lunge, fühlen sich hart an. Schnittfläche ist gelblich weiss und wird von zahlreichen breiteren und schmäleren, intensiv weissen Bindegewebszügen durchsetzt. An einzelnen Stellen sind auch hier kleine, unregelmässig begrenzte, verkäste Herde zu finden. Die Milz (Taf. IX, Fig. 3) lässt sich nur im Zusammenhang mit einem entsprechenden Stück des Zwerchfells herausnehmen. Bei der Herausnahme wird ein grosser Erweichungsherd im Innern der Milz eröffnet, aus dem sich etwa 30 ccm schokoladefarbener Flüssigkeit entleert. Die Milz misst 21,5 : 17 : 8 cm und wiegt 1551 g. Die Oberfläche ist an den nicht mit dem Zwerchfell verwachsenen Abschnitten höckerig, die Kapsel verdickt; an vielen Stellen schimmern erbsengrosse, weissliche Knötchen durch. An der Unterfläche finden sich mehrere infarktähnliche Einziehungen. Die Milz fühlt sich im ganzen ziemlich derb an; nur entsprechend dem Erweichungsherd bemerkte man vor der Eröffnung des letzteren deutliche Fluktuation. Die Schnittfläche bietet ein sehr auffallendes Bild. In das im grossen und ganzen dunkelbraunrote Parenchym sind herdweise unregelmässig begrenzte, gelblich weisse, zum Teil untereinander konfluierende Knoten eingelagert. Dazwischen liegen ausgedehnte opake Nekroseherde. In beiden Nebennieren finden sich mehrere intensiv gelbe, erbsengrosse Adenomknoten. Die linke Niere misst 11 : 5 : 3 cm, die rechte 10,5 : 5 : 2,5 cm. Die Oberfläche ist glatt. In der Rinde der linken Niere liegen mehrere bis erbsengrosse weissliche Knoten. Einzelne besitzen in



ihrem Zentrum kleine unregelmässig begrenzte Nekroseherde. Ein ebensolcher, haselnussgrosser Knoten findet sich in der Marksubstanz der rechten Niere. Beckenorgane, Magen und Darm: o. B. Die Leber (Taf. X, Fig. 4) misst 27 : 21 : 9 cm, fühlt sich hart und derb an. Die Oberfläche ist feinhöckerig. An einzelnen Stellen springen erbsengrosse weissliche Knötchen vor. Ebensolche finden sich in mässiger Anzahl auf allen Schnittflächen, die durch die Leber gelegt werden. Das übrige Gewebe ist übersät mit eben sichtbaren, hanfkorngrossen, grauweissen Knötchen. Die retroperitonealen Lymphdrüsen sind durchschnittlich haselnussgross, fühlen sich ziemlich weich an. Auf dem Durchschnitt sind sie grauweiss transparent. Nekroseherde sind daselbst nicht zu finden. Das Knochenmark der langen Röhrenknochen ist dunkelrot, sehr weich. Es finden sich darin zahlreiche grauweisse, im Zentrum zum Teil verkäste bis linsengrosse Knötchen.

Histologischer Befund der Probeexzision aus den linksseitigen Supraklavikularlymphdrüsen: Die Drüse ist weich, auf der Schnittfläche grauweiss; sie setzt sich ziemlich gleichmässig aus kleinen Rundzellen zusammen, zwischen die 20—40 μ grosse rundliche Zellen mit einem oder mehreren ovalen blassen Kernen und grossen scharf umschriebenen Kernkörperchen eingelagert sind. Sie tragen alle Charakteristika der Sternbergschen Riesenzellen. Plasmazellen sind relativ in nur geringer Anzahl vorhanden, ebenso neutrophile polymorphkernige Leukozyten, die nur in der Umgebung einzelner kleiner Nekrosen etwas dichtere Anhäufungen bilden. Eosinophile Zellen finden sich nur in geringer Anzahl. Fibroblasten, die besonders in der Nähe der verdickten Drüsenkapsel etwas reichlicher auftreten, zeigen nur eine geringe Neigung zu narbiger Induration.

Histologischer Befund des Sektionsmateriales: a) Lymphdrüsen: Histologisch unveränderte Drüsen lassen sich nirgends auffinden. Auch in den weicheren ist zum mindesten eine Vermehrung der lymphozytären Elemente und der polymorphkernigen Leukozyten zu konstatieren, weiterhin eine mächtige Erweiterung und Anfüllung der Lymphsinus mit Lymphozyten und desquamierten Epithelien. Die derberen Drüsen setzen sich aus unzweifelhaftem Sternbergschen Granulationsgewebe mit mehr oder minder hervortretendem fibrösen Anteil zusammen. Am weitesten vorgeschritten ist der fibrös indurierende Prozess in den Drüsen der rechten Supraklavikulargrube, etwas weniger in den mediastinalen und zervikalen Drüsen der linken Halsseite. Die retroperitonealen Drüsen sind im Zustand einer subchronischen Hyperplasie mit Schwund der Lymphfollikel.

b) Milz: Auffallend sind zunächst ausgedehnte nekrotische Abschnitte, die in das typische Granulationsgewebe eingelagert sind, und die gegen das letztere nur durch einen dünnen Wall von polymorphkernigen und zum grössten Teil neutrophilen Zellen abgegrenzt sind. Von normalem Milzgewebe ist nichts mehr aufzufinden. Die ganze Milz scheint in eine grosse Granulommasse verwandelt zu sein.

c) Die Leberknoten setzen sich vom umgebenden Gewebe mikroskopisch nur unscharf ab, indem das Granulationsgewebe in Form von schmalen Zellzügen zwischen die Leberzelltrabekel vorwuchert. Im Zentrum einzelner grösserer Knoten sind in dem im übrigen zum grössten Teil aus Fibroblasten und Sternbergschen Zellen zusammengesetzten Granulationsgewebe kleine Leukozytenanhäufungen mit zentraler Nekrose zu finden. Auch die Knoten in Niere und Knochenmark besitzen den gleichen Aufbau aus Granulationsgewebe und zentraler Nekrose. In den langen Röhrenknochen ist von Fettmark nichts mehr zu finden. Das Mark besteht aus Myelozyten, Reizformen, auffallend reichlichen Megalokaryozyten und stellenweise etwas stärker hervortretenden Lymphozytenanhäufungen. Makro- und mikroskopisch lässt sich Amyloid in Nieren, Leber und Darmschleimhaut nachweisen.



Pathologisch-anatomische Diagnose: Lymphogranulomatosis, Granulomata lienis, hepatis, renum. Amyloidosis hepatis, renum et intestini. Adipositas universalis.

Fall V. Krankengeschichte (Dr. Seitz): 33jähriger Mann, mit 21 Jahren syphilitische Infektion. Hartes Geschwür am Bändchen, das daselbst eine jetzt noch nachweisbare Narbe hinterliess. 2. 11. 1904 wurde Patient ins Schwesternhaus zum Roten Kreuz aufgenommen. Milz und Leber deutlich vergrössert. Ebenso sind die Halslymphdrüsen links paketartig angeschwollen. Klinische Diagnose bei Spitalaufnahme: Lues maligna. Hohe Temperatur bis 38,9° C. Keine Schüttelfröste. Morphologisches Blutbild ergibt normale Verhältnisse. In Arosa, wo sich Patient seit dem 1. 1. 1905 aufhielt, nahm die Milz- und Leberschwellung namentlich in den Fieberperioden zu. Es trat auch ein Drüsenpaket rechts am Halse auf und die Inguinaldrüsen vergrösserten sich. Patient wurde wieder ins Schwesternhaus zum Roten Kreus aufgenommen. Jodkali und Quecksilber blieben ergebnislos. Auch trat noch Aszites hinzu. Die Achseldrüsen links und rechts vergrösserten sich zusehends. Im Harn viel Eiweiss und viele Zylinder. Probeexzision zweier inguinaler Lymphdrüsen (Dr. Monnier): Keine Spur von Eiterung, Schnittfläche graulich. Mikroskopische Untersuchung im pathologischen Institut Zürich: Mehrere ausgedehnte Nekrosen, die Blutgefässe prall gefüllt, das bindegewebige Stroma verdickt. Nirgends eigentliche Verkäsung, nirgends Riesenzellen. Tuberkulose nicht auszuschliessen, Lues höchst wahrscheinlich. Meerschweinchenimpfung intraperitoneal mit einem anscheinend verkästen Lymphdrüsenstück und pleurale Impfung mit ausgepresstem Drüsensaft blieb bei der Sektion nach fünf Wochen ergebnislos. Was den Krankheitsverlauf anbelangt, so nahmen die Ergüsse in der Bauch- und Brusthöhle zu. Die Milz reichte schliesslich bis zum Nabel, während die Lymphdrüsen sich nur wenig vergrösserten.

Genaue Blutuntersuchung von Dr. Schindler:

Datum 1905	Hämoglobin pCt.	Erythrozyten	Leukozyten	Neutrophile polynukleäre pCt.	Lymphozyten pCt.	Grosse Mononukleäre pCt.	Uebergangsformen pCt.	Eosinophile pCt.	Myelozyten
19. 4.	88	4 860 000	8800	86	5,2	5,2	2,8	0,8	30 auf 1 cmm
21. 5.	85	4 800 000	12500	85	5	7	3	—	Vereinzelte Mastzellen

Die polymorphkernige Hyperleukozytose beherrscht das Blutbild. Lymphopenie nimmt stetig zu. Depression im Lymphozyten bildenden Gewebe, Reizung des Knochenmarkes. Tod an allgemeiner Kachexie.

Sektionsbefund (Obduzent Prof. Ernst): Grosse Blässe, geringes Oedem der Beine. In der rechten Pleurahöhle 2 Liter einer hellgelben, leicht opaleszierenden grünlichen Flüssigkeit. Beide Lungen (Taf. XI., Fig. 5) dicht übersäet und durchsetzt von härtlichen erbsen- bis haselnussgrossen Knoten. Sie finden sich in allen Lappen, auch in der Umgebung der grossen Gefässe und Bronchien, sind stets voneinander getrennt. In der Bauchhöhle leichter Aszites, goldgelb, ganz klar. Sehr starke Vergrösserung der abdominalen Lymphdrüsen, zum Teil in Form von faustdicken Konvoluten. In der Leber einzelne Knoten von Erbsengrösse, gleich beschaffen wie die der Lunge. Milz (Taf. XI, Fig. 6): stark vergrössert, 14 : 12 : 8 cm, durchsetzt von runden und kleinen Knoten. In der rechten Niere ein erbsengrosser Knoten; die linke Niere ist frei. Die beiden Nebennieren tauchen beiderseits in Drüsenpakete, die vom



Nierenhilus ihren Ausgang nehmen und mit den retroperitonealen Paketen zusammenhängen. In einigen Lumbalwirbeln erbsengrosse Knoten.

Anatomische Diagnose: Lymphosarkomatose der abdominalen, thorakalen, axillaren und inguinalen Lymphdrüsen mit Metastasen in Lungen, Leber, Milz, rechter Niere und Lumbalwirbelkörpern.

Histologische Untersuchung (Fabian, Arch. f. klin. Chir. Bd. 91): Leber: Das Lebergewebe geht unvermittelt über in ein aus kleinen Rundzellen, zum Teil auch aus mehr länglichen, fast spindligen und sehr viel grösseren, teilweise mehrkernigen, teilweise riesenkernhaltigen Zellen zusammengesetztes Gewebe, das zwischen den Zellen ein deutlich faseriges Retikulum enthält. An einzelnen Stellen der Zellpolymorphismus ausserordentlich ausgesprochen. Bei Betrachtung mit Oelimmersion fällt der grosse Reichtum des Gewebes an spindligen Zellelementen ganz besonders auf. An andern Stellen findet man wieder ziemlich zahlreich den kleinen Lympho-

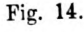
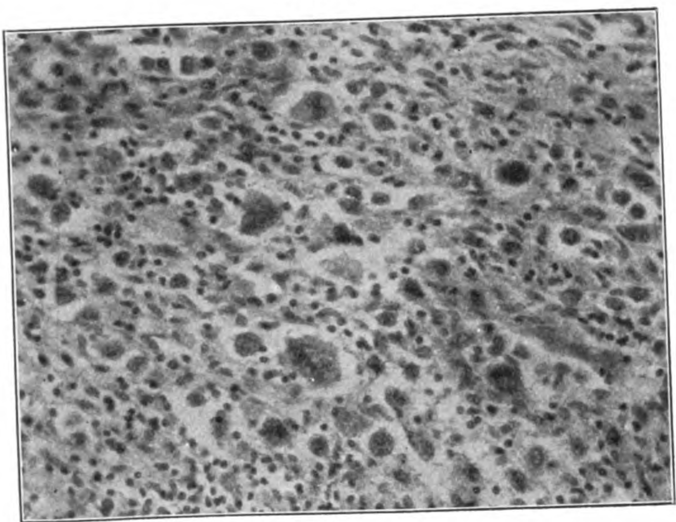


Fig. 14.



Lymphdrüse des Falles V.

zyten entsprechende Rundzellen mit grossem dunklen Kern und schmalem Protoplasmasaum. Ziemlich häufig sind nekrotische Partien mit Kerntrümmern. Das Granulationsgewebe dringt manchmal unregelmässig strassenartig in das Lebergewebe vor; der Reichtum an Riesenkernzellen ist manchmal ein sehr beträchtlicher. Vereinzelte Plasmazellen, wenig Eosinophile, nur ganz selten Mastzellen. Die Riesenkernzellen manchmal ausserordentlich langgezogen, die Kerne höchst eigenartig gestaltet, stark gefärbt. Mitosen selten. Lymphdrüsen (Fig. 14): Keinerlei Struktur mehr zu erkennen. Sie besteht aus einem diffusen Granulationsgewebe, das ein meist feinfaseriges, selten etwas dickeres, aber ziemlich reichliches Retikulum aufweist, in dem zumeist kleine Lymphozyten liegen. Daneben oft nur vereinzelt, manchmal aber auch dichter, fast in Nestern doppelt bis dreifach so grosse rundliche Zellen mit blassem runden Kern. Nur wenige mehrkernige Zellen. Nekrosen nach unsern eigenen Beobachtungen ziemlich zahlreich. Reichlich Plasmazellen, vereinzelte Mastzellen, zahlreiche Eosinophile. In andern Drüsen das Retikulum stellenweise hyalin. Zahlreichere Riesenkernzellen als in dem oben beschriebenen Präparate. Lunge (eigene Schnitte und Beobachtungen): Stellenweise reichlich Fibrin und zahlreiche Russelsche Körperchen. In den an die

Granulationsherde angrenzenden Lungenabschnitten sind die Alveolen mit grossen verfetteten Alveolarepithelien prall angefüllt. Kleine Nekroseherde. Einzelne miliare Nekrosebezirke, in deren Peripherie epithelioide Zellen und vereinzelte Riesenzellen vom Langhansschen Typus sich finden. Einbrüche des Granulationsgewebes in die Venen. Rekanalisierte Thromben. Im erhaltenen Lungengewebe Rundzellenanhäufung; besonders in den Gefässscheiben zwischen den Granulomherden ausgedehnte hyalin degenerierte, zellarme Partien. Riesenkernzellen im ganzen seltener als in den Knoten von Leber und Milz.

Milz: Milzfollikel relativ gut erhalten. Grosse Granulomherde mit zentraler Vernarbung, besonders zahlreiche Sternbergsche Zellen zwischen den Bindegewebsbündeln der narbigen Abschnitte. Pankreasschwanz am Milzhilus mit der Milzkapsel verwachsen. Auffallend sind Bezirke, wo sich dichtstehende, herdweise Sternbergsche Zellen finden mit vielen, oft 10—15, zentral gelegenen Kernen. Ausgedehnte hyaline Degeneration des Bindegewebes. Aeusserst spärliche Eosinophile.

Fall VI. (Chiari, Zentralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anat. 1911. Bd. 22. Nr. 1.) Es handelt sich um ein 23jähriges Mädchen, das von Dr. Naegeli an Hodgkinscher Krankheit behandelt wurde. Tod infolge allgemeiner Kachexie.

Sektionsprotokoll (Obduzent: Prof. M. B. Schmidt): Zervikaldrüsen beiderseits auf mehrfache Faustgrösse vergrössert, zusammenhängende Pakete bildend. In der rechten Axilla desgleichen ein gut faustgrosses Drüsenpaket. Zu beiden Seiten des Halses ziehen grosse Drüsentumoren, bis faustgrosse Knoten bildend, innerhalb deren vielfach die Grenzen der einzelnen Drüsen verschwunden sind, in den Brustraum. Sie beginnen vorne in der Höhe der Thyreoidea, umgreifen die grossen Halsgefässe und die Trachea. Rückwärts ziehen sie etwa vom Aditus laryngis an in dicken Ballen nach abwärts und gehen hier in einen kindskopfgrossen, mediastinal gelegenen Tumor über. Während die den Oesophagus und die Trachea umgebenden Drüsen hellweisse Farbe zeigen, erscheinen die mehr seitlich um die Karotiden gelegenen mehr glasig. Der Oesophagus ist in seinem mittleren Teil durch eine eigrosse, an der Rückseite der Trachea liegende Drüse nach rechts verdrängt. Auch die Teilungsstelle der Trachea völlig eingehüllt in grosse geschwellte Drüsen, die zum Teil anthrakotisches Pigment führen. Längs des rechten Hauptbronchus zieht der Drüsentumor zum Lungenhilus und durchsetzt den Oberlappen der rechten Lunge bis auf einen etwa 2 cm breiten, atelektatischen Saum völlig (Taf. XII, Fig. 7). In der Schleimhaut eines Bronchialastes erster Ordnung, der von allen Seiten von Tumorgewebe ummauert und in seinem Lumen verengt ist, sind unregelmässig begrenzte, weisse, polsterartige Erhebungen wahrnehmbar. Durch die Pleura, zwischen Ober- und Mittellappen scheinen knollige weisse Massen hervor. Im Pericardium parietale rechterseits höckerige Tumormassen, die nach rückwärts ohne Grenze in den Mediastinaltumor übergehen. Dieser selbst hat auf dem Durchschnitt einen sehr netzartigen Bau von leicht rötlicher Farbe. Die Pleura parietalis dextra übersät mit kleinen flachen Tumoren. Der Tumor der rechten Achselhöhle lässt sich ebenso wie der der linken auflösen in einzelne bis zu Taubeneigrösse vergrösserte Lymphdrüsen von markiger Beschaffenheit und weisser Farbe. Milz leicht vergrössert, 13,5:9:3,5 cm. In der Milz verstreut eine grosse Zahl erbsen- bis kirschgrosser Tumoren von weisser markiger Beschaffenheit, deren 7 allein auf einem Hauptschnitt. Lymphdrüsen am oberen Rande des Pankreas und um die Nierengefässe, umgewandelt in markiges weisses Gewebe von Taubeneigrösse.

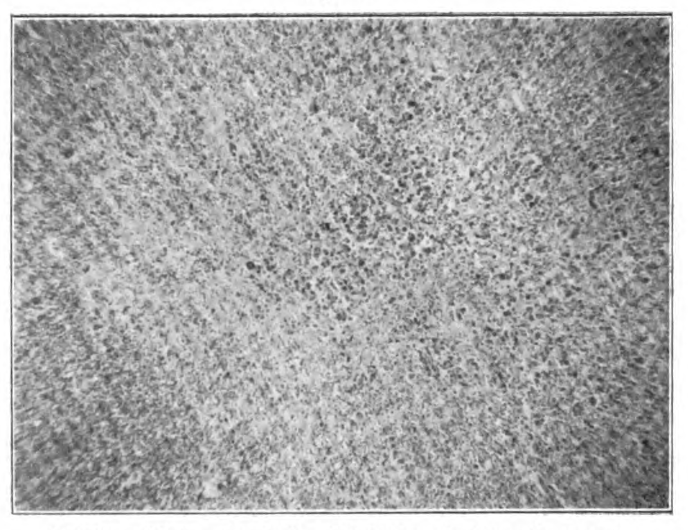
Pathologisch-anatomische Diagnose: Lymphosarkom des Mediastinums mit zahlreichen Metastasen.

Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung aus den verschiedensten Teilen der Knoten: Von normaler Lymphdrüsenstruktur ist an ihnen nichts mehr zu erkennen (Fig. 15 u. 16). Wie schon nach der makroskopischen markigen Beschaffenheit zu erwarten war, bestehen die Knoten teilweise aus sehr zellreichem Gewebe; jedoch



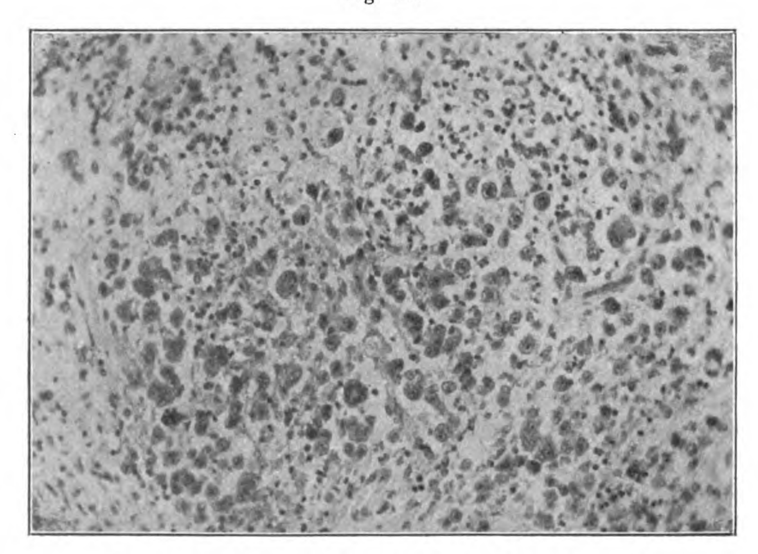
variiert der Gehalt an Bindegewebe in gewissen Grenzen. Dasselbe tritt an den am Halse gelegenen Knoten weniger hervor als z. B. an den grossen Mediastinaltumoren. Die Zellen setzen sich meist in überwiegender Mehrheit aus kleinen Lymphozyten zusammen; dazwischen eingestreut liegen in wechselnder Menge epithelioide Zellen mit

Fig. 15.



Halslymphdrüse des Falles VI (schwache Vergrösserung).

Fig. 16.



Halslymphdrüse des Falles VI (starke Vergrösserung).

meist ovalen, stets blässeren Kernen, die auch grösser als die der Lymphozyten sind, und einem polygonalen oder unregelmässig geformten Protoplasma. Im Retikulum sowohl als auch in den Maschen liegend findet man grosse Zellen mit ovalem oder gekerbtem chromatinarmem Kern mit einem deutlichen Nukleolus. Die Grösse dieser

Zellen schwankt bedeutend. Manche erreichen die doppelte Grösse von andern derselben Art und besitzen mehrere Kerne. Es kommen Zellen mit 8—10 Kernen vor. Das Protoplasma dieser Zellen, in welchem niemals Granula gesehen wurden, ist fast immer stark basophil, manchmal schollig (Methylgrün-Pyroninfärbung). In grösseren Knoten findet man häufig die Reste von ganz umwachsenen und verschlossenen Gefässen. Hin und wieder trifft man einen noch durchgängigen Ast, der von einem breiten Mantel hyalinen Gewebes umgeben ist. Aeusserst interessant ist das Fortschreiten des Prozesses an den Randpartien der Knoten. In der äussersten Wandschicht von kapillären Arterienästen treten häufig dicht gedrängte Häufchen von kleinen Lymphozyten auf, die sicherlich in den adventitiellen Lymphräumen liegen. Von hier aus breiten sie sich im Bindegewebe aus. Es kommt bald zur Kompression der Begleitvene, und schliesslich wird auch die Arterie selbst, deren elastische Innenmembran ganz lange intakt bleibt, von der Zellinfiltration getroffen und bindegewebig verschlossen. Eine andere Art der Ausbreitung findet sich innerhalb von Venenästchen,

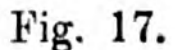
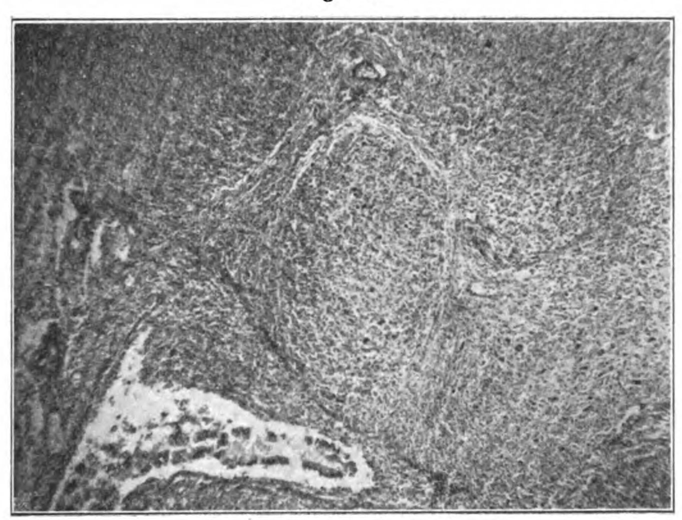


Fig. 17.



Fall VI. Lunge. Einbruch des Granulationsgewebes in einen Bronchus.

einmal Einbruch des typischen Granulationsgewebes in solche Aestchen. Dann findet man gar nicht selten kleine Venenäste wie vollgepfropft mit Lymphozyten und kann beobachten, wie diese an einer oder der anderen Stelle von innen her in die Gefässwand eindringen und diese schliesslich ganz durchsetzen. Auch zwischen den Skelettmuskelbündeln am Halse treten Rundzellenanhäufungen auf, entwickelt sich junges Bindegewebe, das die einzelnen Fasern durchbricht. Bemerkenswert ist das Vordringen der Knoten in der Lunge (eigene Schnitte und Beobachtungen): Durchwachsung grösserer Bronchien durch das Granulationsgewebe (Fig. 17), Wucherung des Granulationsgewebes in den erhaltenen Lungenabschnitten, besonders entlang der Gefässe. Lungengewebe wird durch den Tumor nicht nur verdrängt, sondern auch substituiert. Stellenweise tuberkelähnliche Anhäufungen von epithelioiden Zellen, aber keine Langhansschen Riesenzellen. Schwielige Bindegewebswucherung im Verlauf der grösseren Bronchien und Gefässe, Ueberwiegen der Lymphozyten und Sternbergschen Riesenzellen in den Granulomknoten.

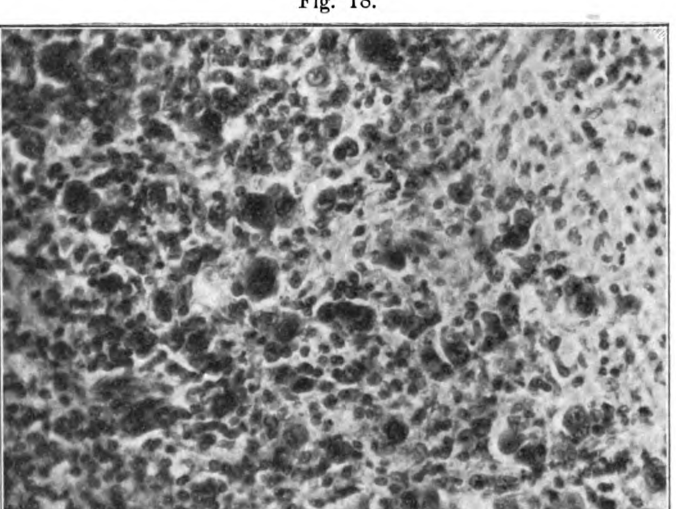
Histologische Struktur der Milz: Auffallend ist das glasige Aussehen der Wand der Follikelarterien. Amyloidreaktion fiel hier negativ aus. Es handelt sich

wohl um die von Stilling beschriebene hyaline Veränderung der Intima. Die Follikel sind zahlreich, enthalten öfters Keimzentren und sind ganz unscharf begrenzt. In der Pulpa treten ovale oder kreisrunde Herde auf, die fürs erste Follikeln recht ähnlich schauen, in denen aber keine Arterie verläuft. Sie bestehen aus einem Ring von Lymphozyten, dessen Zentrum ganz erfüllt ist von jenen blasskernigen Zellen, die man in den Tumorknoten des Halses und der Lunge findet. Das Retikulum ist hier etwas verdickt.

Fall VII. Das Sektionsmaterial stammt von einer 34jährigen Frau und wurde ohne genauere klinische Angaben dem pathologischen Institut Zürich überwiesen.

Makroskopisch war in den aus Davos eingesandten Organen folgender Befund zu erheben: Zweifaustgrosser mediastinaler knolliger Tumor von harter Konsistenz. Schnittfläche glänzend weiss, von breiten derben Bindegewebszügen durchsetzt. In der Nähe des Lungenhilus starke Kohlenpigmenteinlagerungen in die Geschwulstknollen.

Fig. 18.



Fall VII. Zervikallymphdrüse.

Der Pleuraüberzug beider Lungen ist schwartig verdickt und ist über dem Unterlappen mit linsengrossen, derben weissen Knötchen übersät. Die grossen Gefässtämme ziehen anscheinend unverändert durch die mediastinale Tumormasse hindurch. Ihre Wandungen scheinen keine innigeren Beziehungen zu der letzteren zu besitzen. Die Milz misst 18:11:7 cm, wiegt 750 g, fühlt sich hart an; die Kapsel ist milchig getrübt, im ganzen glatt. Auf der Schnittfläche zahlreiche, bis erbsengrosse, gelblichweisse Knoten mit ziemlich scharfer Begrenzung. Das zwischenliegende Gewebe ist besonders in der unteren Hälfte der Milz von zahllosen, unregelmässigen, zum Teil untereinander konfluierenden, kleinen grauweissen Zügen und Knötchen durchsetzt. In der oberen Hälfte fallen in dem im übrigen braunroten Gewebe glasartig durchscheinende, leicht über die Schnittfläche vorquellende hirsekorngrosse Knötchen auf, die ausgesprochene Amyloidreaktion geben. Die Leber misst 29:22:11 cm, ist sehr schwer und hart. Die Schnittfläche glasig durchscheinend, braunrot. Azinuszeichnung nicht deutlich zu erkennen. Das ganze Gewebe ergibt ziemlich gleichmässige Amyloidreaktion, ebenso die als feinste glasige Knötchen imponierenden Glomeruli beider Nieren. Die retroperitonealen Drüsen sind durchschnittlich bohnengross, weich und graurot. Pankreas unverändert.

Mikroskopische Untersuchung des Sektionsmaterials: Die mediastinalen Tumoren setzen sich aus dem Sternbergschen Granulationsgewebe zusammen. Die narbige Schrumpfung ist in dem Haupttumor sehr weit vorgeschritten, so dass stellenweise in dem schwieligen Bindegewebe nur noch kleine Rundzellenhaufen zu finden sind. In den supraklavikularen und Zervikallymphdrüsen überwiegt ein zellreicheres Gewebe (Fig. 18). Die Pleuraschwarte ist schwielig, zum Teil hyalin verändert, und stellenweise vaskularisiert. Die Knötchen erweisen sich als fibröse Tuberkel mit einzelnen Langhansschen Riesenzellen. Tuberkelbazillen waren im Schnitt nicht zu finden. Das Milzgewebe ist nur in kleiner Ausdehnung noch erhalten. Die Follikel sind fast vollständig amyloid degeneriert. Das übrige Gewebe von kleineren und grösseren Granulomknoten durchsetzt. Nirgends sind richtige Tuberkel nachweisbar. In einzelnen Granulomknötchen überwiegen die mehrkernigen Riesenzellen mit basophilem Protoplasmaleib so sehr, dass man Mühe hat, dazwischen noch Zellelemente zu finden, die das Gewebe zum Granulationsgewebe stempeln und man oft geneigt ist, bei Durchsicht einzelner weniger Schnitte das Bild als Riesenzellensarkom zu deuten.

Die Leber lässt weder makroskopisch noch mikroskopisch entzündliche Veränderungen nachweisen. Das Leberparenchym ist bis auf kleine Reste in der Umgebung der Zentralvenen und der Glissonschen Kapsel durch Amyloid verdrängt.

Niere: Ausser amyloider Degeneration der Glomerulusschlingen und der Arteriolae rectae lassen sich noch kleine interstitielle nephritische Herde nachweisen; spezifische entzündliche Wucherungen dagegen werden vermisst.

Pathologisch-anatomische Diagnose und pathologisch-histologische Diagnose: Lymphogranulomatosis. Granulomata lienis, Pleuritis tuberculosa, Amyloidosis hepatis, lienis, renum. Nephritis chronica interstitialis.

Fall VIII. Das Sektionsmaterial einer 30jährigen Frau (Milz und Lungen) wurde mit der klinischen Diagnose Sarkommetastasen nach Sarkom der linken Mamma aus dem Theodosianum dem pathologischen Institut Zürich zur histologischen Beurteilung eingeschickt. Bei der Sektion wurde weiterhin eine melanosarkomartige Entartung der Mediastinal- und Bronchialdrüsen und weiterhin Tuberkulose beider Lungen festgestellt.

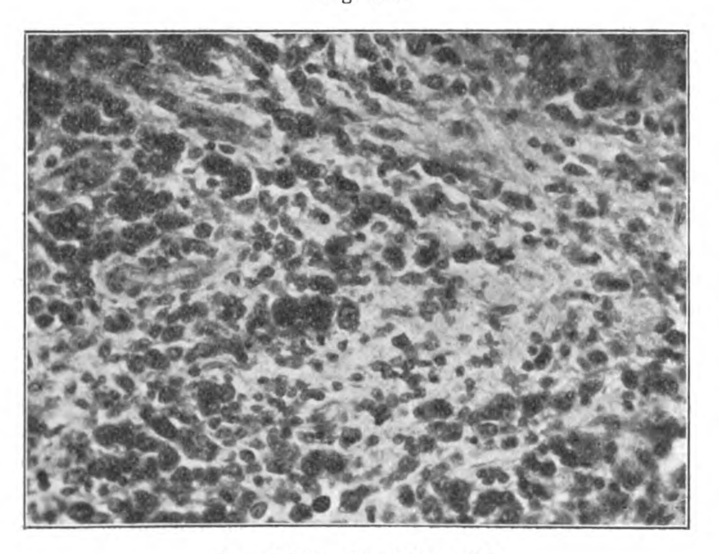
Makroskopischer Befund: Die mediastinalen und Hilusdrüsen sind stark vergrössert, bis wallnussgross, im grossen und ganzen auf der Schnittfläche gelblichweiss, mit grösseren und kleineren anthrakotischen Einlagerungen. Die rechte Lunge ist von vielen bis erbsengrossen, grauweissen Knoten ohne Verkäsung gleichmässig durchsetzt. Im linken Oberlappen sind derartige Knoten zu einem wallnussgrossen Herde zusammengedrängt. Im linken Unterlappen einige wenige kirschgrosse derbe Knoten ohne regressive Veränderung. Das übrige Gewebe beider Lungen ist dicht durchsetzt von kleinsten grauweissen Knötchen, an denen nirgends Verkäsung nachweisbar ist. Die Milz ist von zahlreichen haselnussgrossen Knoten durchsetzt, die sich wieder aus kleineren stecknadelkopfgrossen Infiltraten zusammensetzen. Die Milz ist im ganzen stark vergrössert, misst 19 : 11 : 8,5 cm. Die Knoten sind hellgrau, vereinzelte der grösseren im Zentrum verkäst. Der Knoten aus der linken Mammagegend ist apfelgross, derb, besteht aus grauweissem, transparentem derbem Gewebe, in dem einzelne knötchenförmige Stellen zu erkennen sind, die durch eine schwielige, bindegewebige Kapsel von dem umliegenden Gewebe sich absetzen. An dem einen Rand findet sich eine breite Zone nekrotisch käsig aussehenden Gewebes; ein zweiter taubeneigrosser, derber Knoten besitzt eine grauweisse, markige Schnittfläche und erinnert an ein Lymphosarkom. Regressive Veränderungen sind nicht zu finden.



Pathologisch-anatomische Diagnose: Lymphosarcoma mammae mit mediastinalen Drüsenmetastasen, Lymphosarcomata metastatica pulmonum. Tuberculosis miliaris pulmonum et lienis.

Histologischer Befund: Die Lymphdrüsen, die in Zusammenhang mit Lungen und Milz eingesandt wurden, bestehen zum grössten Teil aus einem stark vernarbenden Granulationsgewebe, in das die typischen ein- und mehrkernigen Riesenzellen eingebettet liegen, so dass über die Diagnose des Granuloms kein Zweifel bestehen kann. Die fälschlich als melanotische Pigmentierung gedeuteten schwarzen Verfärbungen der Hilusdrüsen entpuppen sich als anthrakotische Einlagerungen in die narbigen Bindegewebssepten. An zahlreichen Stellen finden sich mitten im Granulationsgewebe zweifellose Tuberkel mit epithelioiden Zellen und Langhansschen Riesenzellen. Verkäsung ist nur sehr wenig ausgesprochen; vereinzelte ganz grosse Langhanssche Riesenzellen liegen auch ohne erkennbare Beziehungen zum typisch-tuberkulösen Granulationsgewebe inmitten der Sternbergschen Granulomherde (Fig. 19). Eine gleiche

Fig. 19.



Lymphdrüse des Falles VIII.

Zusammensetzung zeigen auch die scharf umschriebenen grauweissen Knoten, die überall im Lungengewebe verstreut liegen. Auch in diesen Knoten finden sich besonders an der Peripherie typische miliare Tuberkel. Das ganze Lungengewebe ist mit ebensolchen Tuberkeln übersäet. Die Milz lässt kaum mehr Ueberreste ihrer normalen Struktur erkennen. Die grösseren als zirkumskripte Knoten imponierenden grauweissen Herde erweisen sich als Sternbergsche Granulome. Das dazwischen liegende Gewebe wird von äusserst dicht liegenden, zum Teil miteinander konfluierenden Tuberkeln mit zahlreichen Langhansschen Riesenzellen eingenommen. Ueberall ausgesprochene Tendenz zu zentraler Verkäsung. In der Leber besteht ausgedehnte amyloide Degeneration. Im Innern der Acini ist das Lebergewebe ausserdem von miliaren und submiliaren, zum grössten Teil fibrösen Tuberkeln übersät. Die beiden Knoten aus der Brustdrüsengegend setzen sich ebenfalls aus Fibroblasten, Plasmazellen, Lymphozyten, Leukozyten und zahlreichen, stellenweise sehr dicht liegenden ein- bis vielkernigen Sternbergschen Riesenzellen zusammen. Die Haut ist mit dem darunter liegenden Knoten fest verbacken. Die kleinzellige Infiltration durchsetzt besonders im Anschluss an Kutisgefässe alle Schichten der Haut bis in den Papillarkörper

hinein. Die schon makroskopisch als ausgedehnte Nekrosen gedeuteten Abschnitte erweisen sich im histologischen Bild als grosse Käseherde, die vom Granulationsgewebe durch einen dichten Mantel neutrophiler, polymorphkerniger Leukozyten geschieden werden.

Histologische Diagnose: Lymphogranulomatosis. Granulomata pulmonum et lienis et regionis mammae, Tuberculosis miliaris, Amyloidosis hepatis.

Blutbefunde.

Es folgen nun tabellarisch die Blutbefunde der klinisch beobachteten Fälle. Die Kurven geben den zeitlichen Verlauf des morphologischen Blutbildes an:

Datum 1913	Hämoglobin pCt.	Erythrozyten	Leukozyten	Neutrophile polynukleäre pCt.	Lymphozyten pCt.	Eosinophile pCt.	Grosse Mononukleäre und Uebergangsformen pCt.	Myelozyten pCt.	Basophile pCt.
				Fall I.					
28. 7.	51	3 120 000	41250	71,5	16	8	2,5	0,2	1,8
5. 9.	42	2 120 000	28600	84	8	1,5	5	0,5	1,0
				Fall II.					
4. 9.	71	4 820 000	12300	48	45	1	5	0,5	0,5
8. 9.	70	4 760 000	13420	52	40	2,5	5	0,2	0,3
				Fall III.					
30. 5.	38	2 800 000	29900	66	31,5	—	2	0,5	—
9. 6.	35	2 500 000	27700	72	20	1	3	4	—
28. 6.	30	2 350 000	38100	76	17	1,5	2,5	3	—
5. 7.	30	2 340 000	37200	80	13	1,5	2,5	3	—
11. 8.	30	2 323 000	37000	76	12	6,5	2,5	3	—
				Fall IV.					
25. 9.	59	2 700 000	15400	78,2	13	—	2,8	5,2	0,8
27. 9.	58	2 620 000	16200	76	14,5	—	3	4	2,5
29. 9.	58	2 692 000	14300	80	15	—	2,1	1,9	1

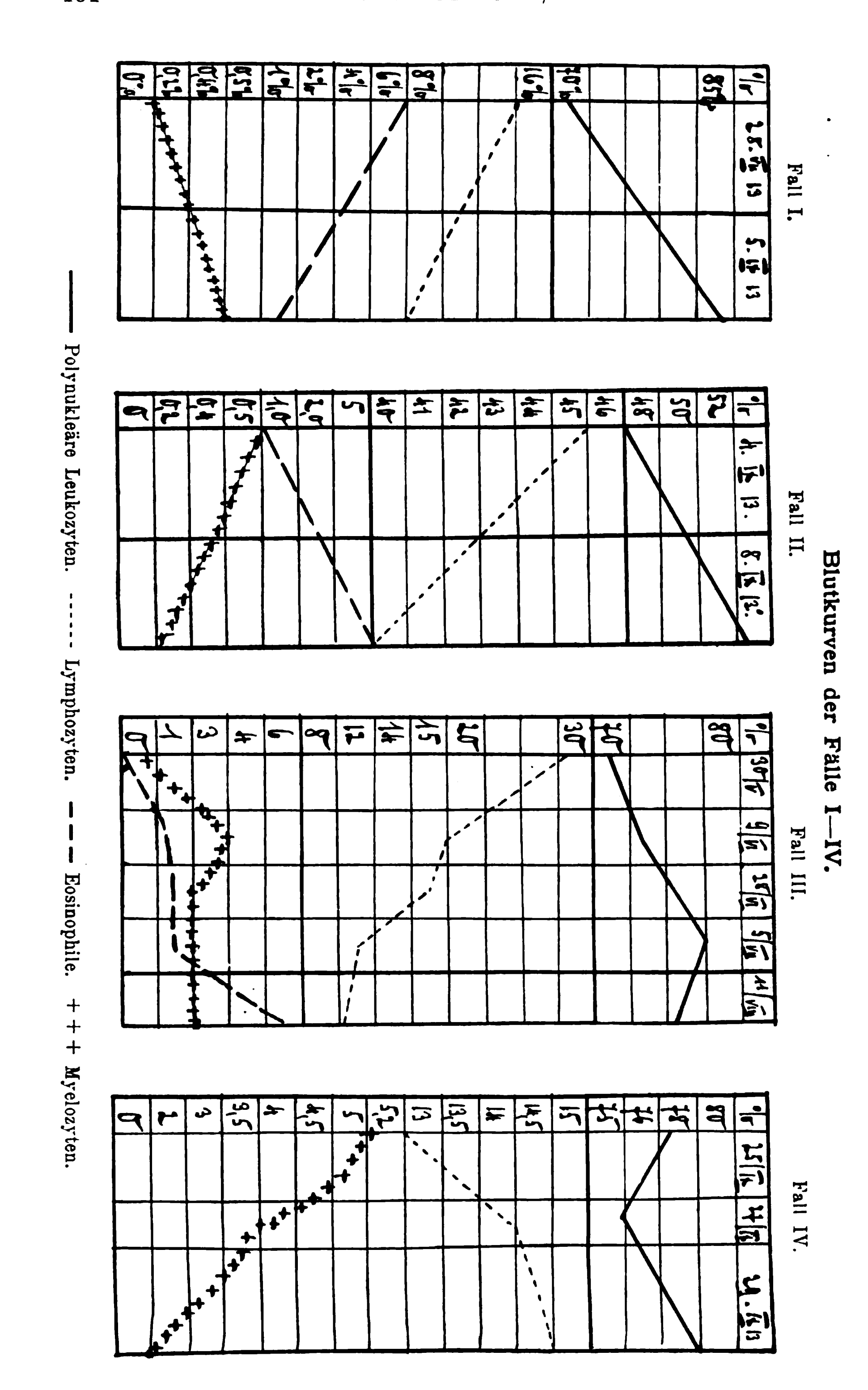
Seit der wichtigen Veröffentlichung Sternbergs 1898 ist es immer das Bestreben der Kliniker gewesen, ein dem pathologisch-anatomischen Befund entsprechendes Blutbild zu finden, welches differentialdiagnostisch am Krankenbett zu verwerten wäre. Fabian kommt, nachdem er die gesamte Literatur gesichtet hatte, zu folgenden Resultaten:

1. Der im Verlaufe der Lymphogranulomatosis weitaus am häufigsten zu erhebende Blutbefund ist der einer absoluten neutrophilen, polymorphkernigen Leukozytose mittleren Grades.
2. Das Blut kann unverändert sein (etwa $^1/_5$ der Beobachtungen).
3. Nahezu in $^1/_5$ der Fälle ist entweder während des ganzen Verlaufes oder auch nur vorübergehend (häufiger im späteren Stadium) eine mehr oder weniger ausgesprochene Leukopenie aufgetreten.
4. Qualitativ zeigt das Blut oft eine relative neutrophile polymorphkernige Leukozytose, d. h. eine prozentuelle Zunahme der neutrophilen polymorphkernigen Leukozyten (bis 99 pCt. und mehr)









Blutkurven der Fälle I—IV.

—— Polynukleäre Leukozyten. ------ Lymphozyten. — — — Eosinophile. + + + Myelozyten.

und eine dementsprechende Herabsetzung der Lymphozytenprozente (bis 3 pCt., ja zweimal fast 0 pCt.), am häufigsten bei gleichzeitiger absoluter Leukozytose, zuweilen bei Leukopenie und selten bei normalen Leukozytenzahlen.

5. Etwa in $^1/_4$ der Fälle besteht Bluteosinophilie, häufiger geringen und mässigen, selten starken Grades.
6. Sehr selten findet sich eine Vermehrung der Mastzellen.
7. Einzelne Myelozyten werden hier und da, prozentuell nachweisbare Mengen nur als Ausnahme angetroffen.
8. Einmal ist eine enorme Vermehrung der Blutplättchen erwähnt.
9. Zuweilen macht sich eine leichte, selten eine ausgesprochene relative Lymphozytose bemerkbar; sie ist meist vorübergehend.
10. Im Verlaufe der Krankheit bildet sich eine allgemeine (sekundäre) Anämie, anfangs mässigen, später stärkeren Grades aus.

Resümee aus unseren eigenen Blutuntersuchungen.

Allen unseren Fällen gemeinsam ist die Abnahme der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins (Auftreten von kernhaltigen roten Blutkörperchen). Fall I und Fall III haben eine erhebliche, Fall II eine mässige Leukozytose. Die Leukozytose kann bei längerer Beobachtung wechseln oder ganz fehlen. Es kommt bei der Verwertung des morphologischen Blutbildes vor allem auf eine fortlaufende Kontrolle an, um über das zeitliche Verhalten der Blutveränderungen orientiert zu sein. Wichtig ist, durch histologische Untersuchung gleichzeitig vorgenommener Probeexzisionen das Stadium festzustellen, in dem das betreffende Blutbild gesehen wurde. Auf diese Weise ist es allein möglich, Beziehungen zwischen dem Wechsel des Blutbefundes und den verschiedenen Phasen des histologischen Prozesses herzustellen. Da haben unsere Fälle, wie die nachfolgenden Beispiele beweisen, wichtige Aufschlüsse gegeben:

Fall I. 28. 7. 13.

Hämoglobin	51,0 pCt.	Polymorphkernige Hyperleukozytose mit relativer Eosinophilie.
Erythrozyten	3120000	
Leukozyten	41250	
Polymorphkernige neutrophile Leukozyten	**71,5** pCt.	
Lymphozyten	**16,0** „	
Grosse Mononukleäre	1,0 „	
Uebergangsformen	1,5 „	
Eosinophile	**8,0** „	
Myelozyten	0,2 „	
Basophile	1,8 „	

Histologischer Befund der gleichzeitig vorgenommenen Probeexzision: Typisches Granulationsgewebe mit Sternbergschen Zellen, neutrophile



polymorphkernige Leukozytose, Plasma- und Mastzellen; in der Nähe eines nekrotischen Gewebsstückes massenhaft eosinophile Zellen (gross und einkernig zum Unterschied von den Bluteosinophilen).

5. 9. 13.

Hämoglobin	42,0 pCt.	Polymorphkernige Hyperleukozytose mit Lymphopenie.
Erythrozyten	2120000	
Leukozyten	28000	
Polymorphkernige Leukozyten	**84,0** pCt.	
Lymphozyten	**8,0** "	
Grosse Mononukleäre	3,0 "	
Uebergangsformen	2,0 "	
Eosinophile	1,5 "	
Myelozyten	0,5 "	
Basophile	1,0 "	

Histologische Untersuchung des Drüsengewobes bei der Sektion: Die Struktur destruiert durch ein entzündliches Gewebe mit vielen Fibroblasten und Bindegewebe von infiltrativem, an Sarkom erinnerndem Charakter. Spärliche Plasmazellen, eosinophile und wenig lymphozytäre Elemente und einige Riesenzellen von dem Typus Sternberg.

Fall II. 4. 9. 13.

Hämoglobin	71,0 pCt.	Lymphozytose bei mässiger Leukozytose.
Erythrozyten	4820000	
Leukozyten	12300	
Polymorphkernige Leukozyten	48,0 pCt.	
Lymphozyten	**45,0** "	
Grosse Mononukleäre	2,0 "	
Uebergangsformen	3,0 "	
Eosinophile	1,0 "	
Myelozyten	0,5 "	
Basophile	0,5 "	

Histologischer Befund der gleichzeitig probeexzidierten Drüse: Grosse Keimzentren, weite Lymphsinus, zahlreiche Gefässe, noch wenig entwickeltes Granulationsgewebe mit spärlichen Sternbergschen Riesenzellen.

Fall III. 30. 5. 13.

Hämoglobin	38,0 pCt.	Lymphozytose bei erheblicher Leukozytose.
Zahl der roten Blutkörperchen	2800000	
Leukozyten	29000	
Färbeindex	0,7	
Polymorphkernige Neutrophile	66,0 pCt.	
Eosinophile	—	
Basophile	—	
Neutrophile Myelozyten	0,75 pCt.	
Grosse Mononukleäre Uebergangsformen	2,00 "	
Lymphozyten	**31,25** "	



Die histologische Untersuchung der zu gleicher Zeit von Dr. Liebmann exzidierten Drüse hat folgenden Befund ergeben (Fig. 7): Im Zentrum eine kleine, in Nekrose begriffene Stelle mit vielen zerfallenen Kernbröckelchen; in der Umgebung dieser Partie ist ein ganz atypisches Gewebe sichtbar, das von einem Gemenge der verschiedenartigsten Zellen gebildet wird. Vor allem fallen grosse blasige Riesenzellen auf, in denen sich blasige Kernkörperchen, teils nur in der Einzahl, teils aber stark vermehrt finden, daneben eosinophile Zellen, Lymphozyten, grosse Rundzellen, Plasmazellen, also das typische Sternbergsche Granulationsgewebe (Methylgrün-Pyronin).

	11. 8. 13.	
Hämoglobin	30,0 pCt.	Lymphopenie bei erheblicher Leukozytose. Relative Eosinophilie.
Erythrozyten	2323000	
Leukozyten	37000	
Färbeindex	0,6	
Polymorphkernige Neutrophile	76,0 pCt.	
Eosinophile	6,5 „	
Basophile	—	
Myelozyten	3,0 pCt.	
Lymphozyten	12,0 „	
Mononukleäre Uebergangsformen	2,5 „	

Histologische Untersuchung der Drüsen, die diesem Stadium entsprechen (Sektion): Zum Teil ganz charakteristisches Granulationsgewebe mit Sternbergschen Riesenzellen, zum Teil fibröses Gewebe mit Fibrillenbildung, eine faserige hyaline Masse darstellend, welche die Amyloidreaktion gibt. Im Knochenmark schmutzig gelbe, opake Nekroseherde mit speckig aussehenden Partien, in deren Umgebung sich viele eosinophile Zellen finden. Die Blutbefunde der Zwischenstadien von Fall I—IV finden sich: Steiger, Ueber Blutbefunde bei der Lymphogranulomatosis. Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 46.

Ausgesprochene Leukozytose: Fall I: 41 250, 71,5 pCt. polymorphkernige Neutrophile (28. 7. 13), Fall II: 29 900 Leukozyten, 60 pCt. polymorphkernige Neutrophile (30. 5. 13) entspricht dem Stadium der Entwicklung des typischen Granulationsgewebes mit den Sternbergschen Riesenzellen. Bestätigung durch die Probeexzision und die oben beschriebenen histologischen Bilder.

Relative und absolute Lymphozytose: Fall II: 45 pCt. bei 12 300 Leukozyten (4. 9. 13), 40 pCt. bei 13 420 Leukozyten (8. 9. 13) dürfte mit dem Stadium der reinen Hyperplasie der Lymphdrüsen zusammenhängen, wo das Granulationsgewebe überhaupt noch nicht oder wenigstens nur spärlich entwickelt ist. Bestätigung durch die Probeexzision und die oben beschriebenen histologischen Bilder.

Relative und absolute Lymphopenie: Fall I: 8 pCt. (5. 9. 13), Fall III: 20 pCt. (9. 6. 13), 17 pCt. (28. 6. 13), 13 pCt. (5. 7. 13), 12 pCt.

(11. 8. 13) dürfte dem Stadium entsprechen, wo das typische Granulationsgewebe durch eine Masse fibrösen Gewebes ersetzt wird (Wucherung von Fibroblasten und Bindegewebe), in dem sich spärliche Plasmazellen, eosinophile und lymphozytäre Elemente und einige Riesenzellen von dem Typus Sternberg vorfinden. Faserige hyaline Massen mit reichlichem Amyloid. Bestätigung durch die Probeexzision und die oben beschriebenen histologischen Bilder.

Relative und absolute Eosinophilie: Fall I: 8 pCt. bei 41 250 Leukozyten (28. 8. 13), Fall III: 6,5 pCt. bei 37 000 Leukozyten (11. 8. 13) dürfte in all den Stadien gefunden werden, wo in den Drüsen Nekroseherde auftreten, welche nach Schridde von einem Walle eosinophiler Zellen umgeben sind. Die eosinophilen Zellen gleichen zwar nicht diesen histologisch eosinophilen Zellen, welche grösser und einkernig sind. Bestätigung durch die Probeexzision und die oben beschriebenen histologischen Bilder.

Man darf also mit Wahrscheinlichkeit annehmen, dass die relative Lymphozytose ein Anfangsstadium der Krankheit darstellt, dass die ausgesprochene Leukozytose neutrophilen Charakters mit normalen Lymphozytenzahlen dem floriden Stadium unseres Krankheitsbildes (der Entwicklung des Granulationsgewebes) entspricht, dass das Auftreten einer relativen Eosinophilie auf nekrotische Veränderungen im Drüsenparenchym, Milz oder Knochenmark hinweist und dass die ausgesprochene Lymphopenie durch das Endstadium der Krankheit hervorgerufen wird dadurch, dass, wie Reinert schon 1891 betont hat, durch die Umwandlung der Drüsen in das Granulationsgewebe und schliesslich das fibrös hyaline Gewebe dieselben das spezifische Lymphdrüsenparenchym verlieren und zur Lymphozytenproduktion unfähig werden. Jedenfalls ist die neutrophile Polynukleose der häufigste Blutbefund. Nach Paltauf, Vaquez und Ribierre handelt es sich um eine echte infektiöse Leukozytose, die oft nicht nur absolut, sondern auch relativ ist und dadurch ihr besonderes Gepräge erhält. Dieser Blutbefund der Leukozytose mit nach den verschiedenen Stadien der Krankheit vorkommender relativer Lymphozytose, Eosinophilie und Lymphopenie ist von diagnostischer Bedeutung, hat aber nur mit gleichzeitig klinischer Untersuchung einen Wert. Die Diagnose der Lymphogranulomatose kann nur am Krankenbett gestellt werden; denn einen spezifischen Blutbefund in dem Sinne, dass es möglich wäre, einfach mittelst Blutkörperchenzählung unter Betrachtung eines gefärbten Blutpräparates die Krankheit zu erkennen, hat die Lymphogranulomatose nicht.



Resümee aus den klinischen Befunden.

Was den Krankheitsverlauf unserer klinisch beobachteten Fälle anbelangt, so war derselbe (Fall IV konnte nur kurze Zeit beobachtet werden) ein chronischer, zeitweise lange stillstehender, plötzlich heftig progredienter, schubweiser. Gulland hat beschrieben, wie zeitweise hervorragende Autoren fast alle Symptome (Fieber, Blutbefund usw.) als akzidentell oder sekundär hingestellt haben. Noch in neuerer Zeit haben Fraenkel und Much betont, dass wir sichere klinische Merkmale für die Diagnosestellung der Lymphogranulomatosis nicht besitzen. Das wichtigste klinische Symptom bei all unseren Kranken waren die Lymphdrüsenschwellungen, welche zu beiden Seiten des Halses ihren Anfang genommen haben. Bei Fall I war das hintere Halsdreieck die Prädilektionsstelle; vielleicht ist dieses Symptom differentialdiagnostisch zu verwerten, indem sich nach Gowers, Herringham, Swan bei Tuberkulose zuerst die vorderen Halsdrüsen vergrössern und bei Syphilis nach Taylor die Nackendrüsen bevorzugt sind. Daneben waren bei all unseren Kranken die Axillardrüsen vergrössert und infiltriert, bei Fall III und IV auch die Kubital- und Inguinaldrüsen, sowie die Drüsen in der Fossa ovalis. Bei Fall I und II blieb die Krankheit auf einzelne Drüsengruppen beschränkt (Hals- und Achseldrüsen). Bei Fall III und IV trat eine Generalisierung der Drüsenaffektion und dabei eine Verschlimmerung des Allgemeinbefindens auf. Die Reihenfolge, in welcher die einzelnen Drüsenstationen in den Prozess einbezogen werden, wird verschieden angegeben. Gowers: zervikal, supraklavikular, axillar, kontralateral-zervikal, inguinal, retroperitoneal, bronchial, mediastinal, mesenterial. Gulland: mediastinal, bronchial, retroperitoneal, mesenterial, iliakal, inguinal. Webb: zervikal, retroperitoneal, mediastinal, mesenterial. Unsere Fälle stimmen mit den Angaben Gowers überein.

Bei all unseren Kranken traten die Drüsenschwellungen relativ rasch und schmerzlos auf. Die Konsistenz nahm unter unseren Augen zu; bei Fall III konnten wir an den Axillardrüsen, welche bei der Spitalaufnahme weich waren, gegen das Ende hin eine knorpelharte Konsistenz nachweisen. Erweichung oder Vereiterung fanden wir im Gegensatz zu Galloway, Hecht, Liebmann, Ness und Teacher (Erweichung und Durchbruch der axillaren Drüsen), Hitschmann und Stross (abszedierende Drüse), Klein usw. bei keinem unserer Fälle. In den Anfangsstadien waren die Drüsen einzeln und beweglich; später aber verwuchsen dieselben zu Paketen, im Fall I Verwachsung mit Gefässen und im Fall III mit der Haut. Die Figur des Falles IV zeigt, zu welch mächtigen Drüsenkonglomeraten die anfänglich haselnuss- bis hühnereigrossen Drüsen zusammenwachsen können.

Bei unseren vier klinisch beobachteten Fällen war die Milz mehr



oder weniger stark vergrössert, ebenso konnte eine leichte Leberschwellung konstatiert werden. Einen grösseren Milztumor, wie er zum Bilde der Aleukämie oder der Leukämie gehört, konnten wir nicht finden.

Was die Urinveränderung anbelangt, so war bei drei unserer Fälle die Diazorektion positiv (gleiche Befunde beschrieben von Kephallinos, Naegeli, Lehndorff, Zak). Ebenfalls war im Harn dreier unserer Kranken Urobilin nachweisbar. Urobilinurie ist von Cardarelli und v. Jaksch angegeben. Leichte Albuminurie bei zwei Kranken und ziemlich hoher Zuckergehalt bei Fall IV. Der Bence-Jonessche Eiweisskörper konnte nie gefunden werden.

Fall III wies einen Pruritus cutaneus auf, welcher zuerst an den unteren Extremitäten begann und sich später über den ganzen Körper ausbreitete. Patientin gibt an, sie habe das Jucken gehabt, bevor die Drüsenschwellungen begannen. Diesen Pruritus cutaneus haben Vaquez und Ribierre, Longcope, Steven und Rolleston beschrieben; Dubreuilh nannte ihn Prurigo lymphadénique, Kreibich hat ihn als prurigoähnliches Exanthem beschrieben und Hecht sprach von einem Lymphogranuloma pruriginosum. Betonen möchten wir, dass bei unserer Patientin das Hautjucken vor dem Arsengebrauch aufgetreten ist, und also dieser Pruritus nicht als medikamentöser betrachtet werden darf. Paltauf fasst ihn als Autointoxikation von resorbierten, in den Drüsentumoren produzierten Reizstoffen oder als Reaktion auf solche lokal infolge Auswanderung bzw. Anhäufung derselben Elemente in der Haut entstanden, auf.

Ein sehr wichtiges Symptom bei allen unseren Kranken war der Fieberverlauf (siehe Krankengeschichten). Fall I wies ein typisch intermittierendes Fieber auf, Fall II war stets fieberfrei, die Fieberkurve unseres dritten Patienten zeigte ein kontinuierliches Fieber und Fall IV hatte täglich Schüttelfröste mit vorangehendem starkem Frösteln (ähnliche Beobachtungen machten Swan und Naegeli). Gowers hat schon 1879 von drei verschiedenen Fiebertypen gesprochen: a) ein kontinuierliches, b) ein intermittierendes, c) ein remittierendes. Später haben Pel und Ebstein sich um die Erforschung dieses seltsamen Fiebertypus verdient gemacht. Ebstein ging sogar so weit, nach dem Fieberverlauf eine selbständige neue Infektionskrankheit zu diagnostizieren; er nannte auch die Lymphogranulomatosis chronisches Rückfallfieber. In neuerer Zeit haben sich Musser, Taylor, Shaw und Falkenheim sorgfältig mit dem Thema beschäftigt. Fabian konnte 60 Fälle mit Fieber zählen, darunter 30 mit chronischem Rückfallfieber. Kontinuierliches Fieber haben Brauneck, Caton, Eichhorst, Jacobson, Ruffin beobachtet und Edsall betont, dass die Febris continua später in eine Febris intermittens übergehen könne. Differentialdiagnostisch ist der Fiebertypus aber kaum zu verwerten, am ehesten noch der Ebsteinsche Typus des chronischen Rückfallfiebers. Fischer, Grawitz und Kossler betonen, dass fieberhafte Aleukämien vorkommen mit allerdings kürzeren Fieber-

perioden. Was die Aetiologie des Fiebers anbelangt, so setzen es Senator und Stengel in Beziehung zur Entwicklung frischer Drüsenschwellung (rezidivierendes Drüsenfieber). Eine Hypothese Ruffins besagt, dass die erkrankten Drüsen einen toxischen Stoff produzieren, der das Fieber hervorruft, oder dass sie infolge ungenügender Gewebsdrainage toxisches Material zurückhalten (zit. nach Fabian).

Die Krankheitsdauer unserer Fälle betrug 3—5 Monate. Gowers gibt die Durchschnittsdauer auf 19 Monate an. Bei unseren zur Sektion gekommenen Kranken war die Todesursache allgemeine Kachexie.

Einige kurze Bemerkungen zur Aetiologiefrage vom klinischen Standpunkt aus, besonders in bezug auf die Tuberkulinreaktion. Bei unseren vier Kranken war sowohl die Pirquetsche Kutanreaktion wie die Calmettesche Konjunktivalreaktion trotz mehrfacher Prüfung negativ (subkutane Tuberkulinreaktion ebenfalls negativ). Die Tuberkulinreaktionen ergaben ebenfalls keine Ausschläge in den Untersuchungen von Beitzke, Weill et Lesieur, Simmons, Lehndorff, Osler, Reed, Ruffin. Negative Konjunktivalreaktion verzeichneten Weill et Lesieur, Clarke, Kreibich, Bramwell und Kaufmann. Wassermannsche Reaktion mit Ausnahme von Fall V bei all unseren klinisch beobachteten Kranken negativ. Syphilitische Aetiologie beschrieben von Fabian, Gowers, Hutchinson, Iwanow, Renvers.

Die klinische Diagnose bei unseren Patienten stellten wir aus den Drüsen- und Milzschwellungen, namentlich aus dem Befallensein der oberflächlichen Drüsen, aus den eigenartigen Blutbefunden (anfangs relative Lymphozytose, dann polynukleäre neutrophile Hyperleukozytose mit schliesslicher Lymphopenie), dem Fiebertypus (Febris intermittens und Febris continua), der positiven Diazoreaktion, aus dem Fehlen von hämorrhagischen Diathesen, dem Verschontsein der Schleimhäute von Infiltraten, dem gänzlichen Misserfolge der Arsen- und Röntgentherapie, dem Pruritus cutaneus, dem negativen Ausfall der Wassermannreaktion und der Tuberkulinreaktionen sowohl in Form der Kutan- wie der Konjunktivalreaktion.

Im Frühstadium ist aber die klinische Diagnose ohne histologische Untersuchung der Probeexzision so gut wie ausgeschlossen und kommen Verwechslungen mit Miliartuberkulose (Osler), Malaria, besonders aber mit Aleukämie und Lymphosarkom vor. Der charakteristische Sitz der Lymphome und das Verhalten der Milz (kein grosser Milztumor) sind für die Diagnose Lymphogranulomatosis ausschlaggebend.

Resümee aus den pathologisch-anatomischen Befunden.

Nach diesen rein klinischen Beobachtungen folgen nun die pathologisch-anatomischen Zusammenfassungen aus dem oben beschriebenen Sektionsmaterial und den oben skizzierten histologischen Befunden der Probeexzisionen unserer acht Fälle.



Die Epikrise ergibt folgende Tatsachen: Alle Fälle sind charakterisiert durch ein ganz einheitlich gebautes Granulationsgewebe, wie es von Sternberg 1898 beschrieben wurde. Schon dieser Autor machte auf die nahen Beziehungen des Prozesses zur Tuberkulose aufmerksam, was schon aus seiner Bezeichnung als „einer unter dem Bild der Pseudoleukämie verlaufenden Tuberkulose des lymphatischen Apparates“ hervorgeht. Er schloss auf diese Beziehungen aus der häufigen Kombination des Prozesses mit zweifellos tuberkulösen Veränderungen. Auch aus unseren Fällen gehen dieselben hervor, indem bei vier von acht Fällen typische Tuberkel nachweisbar waren. In Fall III bestand der eine Lungenknoten aus teils typischem Sternbergschem Granulationsgewebe, teils aus verkäsendem tuberkulösem Gewebe. Die beiden Gewebselemente gehen ganz allmählich ineinander über, so dass es stellenweise unmöglich ist, die einzelnen zelligen Bestandteile dem einen oder andern Prozess zuzuweisen. Ausgedehnte alte tuberkulöse Veränderungen, die als Ausgangspunkt für eine Miliartuberkulose verantwortlich gemacht werden könnten, waren in keinem unserer Fälle aufzufinden. In Fall VIII war ausser der miliaren Aussaat überhaupt nirgends im Körper ein älterer primärer tuberkulöser Herd nachweisbar, so dass man absolut nicht imstande ist, eine miliare Aussaat von Tuberkeln zu erklären, wenn man nicht den einzigen vorhandenen ausgedehnten Erkrankungsprozess, nämlich die granulomatösen Wucherungen, dafür verantwortlich macht. Die Färbung auf Bakterien oder Protozoen, die zur Aufklärung des Prozesses herbeigezogen wurde, lieferte absolut negative Resultate, abgesehen von den wenigen Fällen, wo sowohl bei ausgesprochenen tuberkulösen Veränderungen als auch bei ausschliesslicher Granulomerkrankung Tuberkelbazillen in allerdings spärlicher Anzahl aufgefunden wurden.

Bis auf die Publikation von Sternberg wurde dieser Erkrankungsprozess teils den Pseudoleukämien (Chiari), teils den Sarkomen (Dietrich) zugerechnet. So sehr auch im makroskopischen und klinischen Verhalten die Lymphogranulomatose mit lymphosarkomatösen Erkrankungen übereinstimmt, so ergeben sich doch bei der mikroskopischen Untersuchung derart auffallende Unterschiede, dass eine Trennung der beiden Prozesse nach dem histologischen Bilde im allgemeinen sich sehr leicht gestaltet. Während bei lymphosarkomatösen Erkrankungen der Primärtumor und die Metastasen einen ziemlich einheitlichen Aufbau zeigen, indem sie sich aus unter sich nur wenig differierenden Zellen aufbauen, finden wir beim Lymphogranulom ein Gewebe, das sich schon aus der polymorphzelligen Zusammensetzung aus Elementen verschiedenster Herkunft als Granulationsgewebe zu erkennen gibt. Was die Aehnlichkeit mit malignen Tumoren noch auffallender macht, ist das Auftreten von zirkumskripten Knoten in den verschiedensten Organen, ohne dass sich darin die im allgemeinen für chronische Entzündungsprozesse charakteristischen ausgedehnten re-



gressiven Veränderungen finden. Weiterhin wurde in diesem Sinne das vielfach beobachtete Uebergreifen der granulomatösen Wucherung auf benachbarte Organe gedeutet, wie es als besonderes Charakteristikum für maligne Tumoren aufgefasst wird. Dagegen ist nur zu betonen, dass das Uebergreifen eines gewöhnlichen Entzündungsprozesses, sei er nun akut oder chronisch, auf benachbarte Organe zu den Spezifika dieser Erkrankungen gehört; dabei fällt es jedoch niemandem ein, diese Erscheinung im Sinne von Malignität zu deuten. Auch bei chronisch verlaufender Tuberkulose und gummösen Prozessen werden die Gewebe ganz diffus ohne Rücksicht auf anatomische Grenzen durch die entzündlichen Zellelemente infiltriert; dass unter diesen Umständen die Trennung von malignen Wucherungsprozessen selbstverständlich erscheint, beruht auf dem Nachweis der spezifischen Erreger und den zumeist in die Augen fallenden regressiven Veränderungen. Wenn diese letzteren ausbleiben oder auf ein Minimum reduziert sind, kann die makroskopische Unterscheidung von einem wirklichen blastomatösen Prozess unmöglich werden; ja es wurde vielfach sogar behauptet, dass die Trennung auch nach dem histologischen Bild in einzelnen Fällen nicht durchgeführt werden könne (Dietrich). Bei genauem Zusehen halten wir jedoch die Trennung eines chronisch entzündlichen von einem geschwulstartigen Prozess in jedem Falle für durchführbar, indem ein Granulationsgewebe nie das einheitliche Bild eines Sarkoms bieten kann. Und diese Behauptung darf auch aufrecht erhalten werden gegenüber den granulomatösen Wucherungen, die ihre Aehnlichkeit mit dem Sarkom einzig und allein dem nur sehr geringen Hervortreten der regressiven Veränderungen verdanken. Das histologische Bild des infiltrativen Wachstums ist nicht ein Charakteristikum für maligne Tumoren; wir finden es ebensowohl bei den verschiedensten Entzündungsprozessen.

Die auf entzündlicher Basis entstehenden Knoten in den verschiedenen Organen entwickeln sich im Gegensatz zu Tumormetastasen nicht aus verschleppten Gewebskeimen; sie stellen die Reaktion der autochthonen Gewebe auf den entzündungserregenden Reiz dar, der teils in Form von Mikroorganismen, teils in Gestalt von toxischen Schädigungen zur Wirkung gelangt. Histologisch setzen sich die Granulomknoten aus allen für ein auf chronisch entzündlicher Basis entstehendes Granulationsgewebe charakteristischen Zellelementen zusammen, aus Fibroblasten, Lymphozyten, Plasmazellen, polymorphkernigen Leukozyten und ausserdem aus den typischen ein- bis mehrkernigen Riesenzellen mit zentraler Lagerung der Kerne und basophilem Protoplasmaleib. Diese Sternbergschen Riesenzellen sind in Parallele zu setzen zu den verschiedenen unter dem Einfluss chronischer Entzündungen entstehenden Zellarten, wie wir sie als Langhanssche Riesenzellen bei der Tuberkulose, als Mikuliczsche Zellen beim Rhinosklerom, als Unnasche Zellen bei der Mycosis fungoides kennen

gelernt haben. Sie stellen den Ausdruck einer Störung der vitalen Funktion dar, als Folge trophischer, bakterieller oder toxischer Schädigungen bestimmter Gewebselemente, wahrscheinlich von Endothelien.

Ausser der polymorphzelligen Zusammensetzung sprechen für das Vorwiegen eines chronisch-entzündlichen Prozesses die zahlreichen Beobachtungen über das Auftreten von Amyloid in den Granulomknoten. Wir finden dasselbe sowohl in reinen Fällen von Lymphogranulomatose, d. h. in solchen, wo weder makro- noch mikroskopisch ein anderer Entzündungsprozess festgestellt werden kann, als auch in den mit manifester Tuberkulose kombinierten, so dass man wohl berechtigt ist, die Amyloidosis als weiteres Beweismoment für das Vorliegen eines chronischen Entzündungsprozesses und gegen die Annahme eines malignen Tumors zu verwenden. Wie in den meisten chronischen Entzündungsprozessen, lassen sich auch in den Knoten des malignen Granuloms zahlreiche Russelsche Körperchen nachweisen, namentlich in enger Beziehung zu stärkeren Plasmazellenanhäufungen. In der Literatur wurde von zahlreichen Autoren (Dietrich, Reed, Warnecke, Andrewes, Coley, Edsall, Longcope, Mac Callum, Muir, Pepper) auf eine besonders in den Frühstadien der Lymphogranulomatosis zu beobachtende Vermehrung der eosinophilen Zellen sowohl im Blutpräparat wie im histologischen Bild aufmerksam gemacht. Im letzteren sollen sie besonders nahe Beziehungen zu den Nekroseherden haben, die sie in Gestalt eines dichten Walles umgeben. Bei der histologischen Untersuchung der Probeexzision des Falles III konnten auch wir ein relatives Ueberwiegen der polymorphkernigen eosinophilen Zellen gegenüber den neutrophilen Leukozyten konstatieren. Dagegen fehlte eine auffallende Vermehrung der Eosinophilen bei dem durch die Sektion gewonnenen Material. Auch Fall I zeigte ein leichtes Ueberwiegen der Eosinophilen gegenüber den polymorphkernigen neutrophilen Zellen im histologischen Bild der Probeexzision und des Sektionsmaterials, während solche in den übrigen Fällen fast vollständig vermisst wurden. Wie bei Erörterung der Resultate unserer Tierexperimente noch des genaueren beschrieben werden soll, fanden wir auch bei zwei mit Granulombrei infizierten Meerschweinchen in der fünften Woche inmitten des charakteristischen Granulationsgewebes mächtige Eosinophilenanhäufungen, die wie ein Wall die Nekroseherde umgeben und stellenweise Nekrosen einzuleiten scheinen (siehe Figur 24 und 25).

Aus unseren pathologisch-anatomischen Untersuchungen geht hervor, dass wir es bei der Lymphogranulomatosis mit einem zweifellos chronisch-entzündlichen Prozess zu tun haben, der nahe Beziehungen zur Tuberkulose besitzt, der nach seinem makroskopischen und klinischen Verhalten viel Aehnlichkeit mit dem Lymphosarkom hat (metastasenartige Knotenbildungen in allen Organen); diese Aehnlichkeit wird hauptsächlich vorgetäuscht durch das Zurücktreten regressiver Veränderungen in den



Granulomknoten; der Prozess muss jedoch mikroskopisch als zweifellos entzündliche Neubildung aufgefasst werden wegen seiner charakteristischen polymorphzelligen Zusammensetzung aus Fibroblasten, Plasmazellen, Lymphozyten, polymorphkernigen neutrophilen und eosinophilen Leukozyten; die Neubildung wird zum spezifischen Prozess gestempelt durch das ganz regelmässige Vorkommen grosser ein- und mehrkerniger Riesenzellen mit deutlichem Nukleolus und basophilem Zelleib und durch das Auftreten von Amyloid, hyaliner Degeneration, durch die Neigung zu Nekrosebildung, die durch eine hochgradige Verfettung der Randpartien der Granulomknoten eingeleitet wird, und zu narbiger Induration.

Bakteriologische Befunde und Tierexperimente.

Die bakteriologischen Befunde und die Resultate der Tierexperimente ergaben untenstehende Tatsachen.

Bakteriologische Befunde: Das Sputum wurde bei all unseren vier klinisch beobachteten Fällen untersucht, sowohl mit der Gramfärbung als auch mit der Ziehl-Neelsenschen Färbung; immer mit negativem Erfolg auch bei Anwendung der Antiforminmethode.

Mikroskopisch wurden Tuberkelbazillen im Ausstrich von Drüsengewebe und in Schnittpräparaten von Drüsen und Milz bei Fall III nachgewiesen (teils mit der Antiforminmethode). Tuberkelbazillen fanden sich in den typischen Tuberkelknoten mit Langhansschen Riesenzellen als auch in dem Sternbergschen Granulationsgewebe mit den charakteristischen Riesenzellen mit zentral gelegenen Kernen und dem basophilen Protoplasmaleib. Bei Fall I und II konnten mit der Gram- und der Ziehl-Neelsen-Färbung auch bei Anwendung der Antiforminmethode Tuberkelbazillen weder im Ausstrich von frischem Drüsenmaterial noch in den Schnittpräparaten von Lymphdrüsen und Milz gefunden werden. Bei Fall VIII, der neben den typischen Sternbergschen Granulomknoten eine Miliartuberkulose und namentlich eine verkäsende Milztuberkulose aufwies, fanden sich massenhaft Tuberkelbazillen im Schnittpräparat in den typischen Tuberkelknoten, dagegen nur sehr spärliche in dem charakteristischen Granulationsgewebe. Diese letzteren scheinen kürzer und plumper zu sein. Fall VII hatte Tuberkelbazillen im Schnittpräparat in den Lymphdrüsen, aber keine in der Milz.

Typische Muchsche Granula fanden wir in keinem Falle; dagegen konnten durch die modifizierte Gramfärbung nach Much gekörnte Stäbchen nachgewiesen werden, zweifellos Tuberkelbazillen, in den Fällen III und VII, allerdings in sehr spärlicher Anzahl entsprechend der Menge säurefester Bakterien in den mit der Ziehl-Neelsenschen Methode gefärbten Schnitten. Muchsche Granula allein nach den Muchschen Färbemethoden fanden sich auch bei Anwendung einer frischen Antiforminaufschwemmung und nachheriger Behandlung nach Much und Fränkel

in keinem einzigen Falle, wo sich mit den übrigen Methoden im Ausstrich- und Schnittpräparat keine typischen säurefesten Tuberkelbazillen nachweisen liessen. Mit der Antiforminmethode fanden sich säurefeste Stäbchen, aber keine Granula, in geringer Anzahl bei Fall II.

Tierversuche.

Geimpft wurden Meerschweinchen der Fälle I—IV; von den übrigen Fällen stand uns nur bereits fixiertes Sektionsmaterial zur Verfügung.

Fall I. Intraperitoneale Einverleibung eines Stückchens Milztumor und mit physiologischer steriler Kochsalzlösung zerriebener, käsig erweichter Lymphdrüsen. Resultat der Sektion des ersten Meerschweinchens, 4 Wochen nach der Impfung: Chronisch verlaufende Tuberkulose im Netz, in den retroperitonealen und mediastinalen, namentlich in den retrosternalen Lymphdrüsen und in der Milz. Nirgends Neigung zur Verkäsung. Im Ausstrich und in den Schnittpräparaten zahlreiche, zum grossen Teil gekörnte Tuberkelbazillen. In Lunge, Leber, Nieren usw. typisches tuberkulöses Granulationsgewebe. In der Milz vereinzelte fibröse Tuberkel. — Zweites Meerschweinchen spontan gestorben 5 Wochen nach der intraperitonealen Impfung. Sektionsresultat: Chronisch indurierende vernarbende Netztuberkulose. Das Netz bildet einen derben höckerigen queren Wulst an der grossen Kurvatur des Magens; tuberkulöse Erkrankung der retroperitonealen, mediastinalen, namentlich retrosternalen Lymphdrüsen; in den retrosternalen Lymphdrüsen ausgesprochene Verkäsung, in den übrigen fibröse Umwandlung des Granulationsgewebes; in den Bauchdecken, entsprechend der Injektionsstelle ein derbes, bretthartes, präperitoneales Infiltrat, welches sich mikroskopisch aus Fibroblasten, Plasmazellen, ein- und mehrkernigen Riesenzellen, mit im Zentrum gelegenen Kernen und auffallend stark basophil reagierendem Protoplasmaleib, also Riesenzellen vom Sternbergschen Typus, zusammensetzt (Fig. 20, 21, 22). Inmitten dieses charakteristischen Sternbergschen Granulationsgewebes finden sich grössere und kleinere, äusserst dichte Anhäufungen eosinophiler polymorphkerniger Leukozyten und im Zentrum einzelner, über das ganze Gewebe verstreuter Leukozytenanhäufungen, kleine Nekroseherde. Namentlich am Rande der Nekroseherde liegen die Eosinophilen wie ein Wall. Es wurden im ganzen von Fall I 4 Meerschweinchen geimpft, von denen die beiden oben beschriebenen tuberkulös erkrankten und das letzte neben den tuberkulösen Veränderungen in der Bauchhaut entsprechend der Injektionsstelle das typische Sternbergsche Granulationsgewebe mit den Riesenzellen und den Anhäufungen von polymorphkernigen Eosinophilen aufwies. Zwei Tiere blieben gesund. Vom Sektionsmaterial der zwei erkrankten Tiere wurden Drüsenmaterial und Milzstückchen, Gewebspartikelchen aus dem typischen Sternbergschen Granulationsgewebe mit physiologischer Kochsalzlösung fein zerrieben und steril auf weitere zwei Tiere überimpft. Die Resultate stehen noch aus[1]).

Fall II. Es wurden sowohl Granulombrei fein zerrieben als auch ganz kleine Drüsenstückchen mit dem Sternbergschen Granulationsgewebe steril 4 Meerschweinchen intraperitoneal überimpft. Tötung des ersten Tieres nach 3 Wochen, des zweiten

1) Nachtrag bei der Korrektur: Beide Meerschweinchen starben, das eine nach 22, das andere nach 26 Tagen an schwerer Tuberkulose. Mit tuberkulösem Material des Meerschweinchens 6 wurde ein Kaninchen subkutan in der Leistengegend geimpft; das Tier ging nach 7 Wochen an einer allgemeinen fortschreitenden Tuberkulose ein.

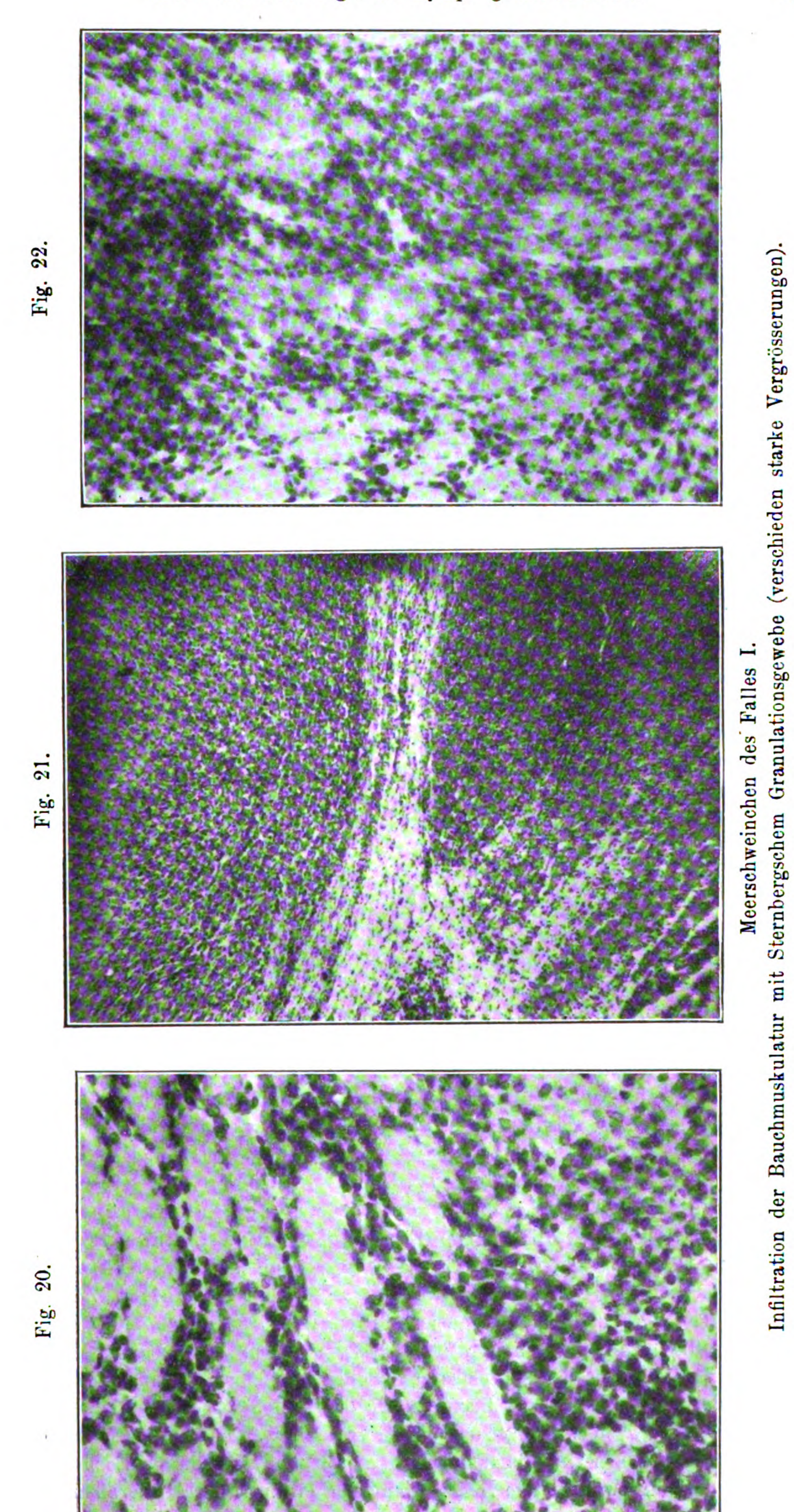


Fig. 20. Fig. 21. Fig. 22.

Meerschweinchen des Falles I.

Infiltration der Bauchmuskulatur mit Sternbergschem Granulationsgewebe (verschieden starke Vergrösserungen).

nach 4 und des dritten nach 5 Wochen. Meerschweinchen IV starb spontan nach 10 Wochen: tuberkulöse Veränderungen in den retroperitonealen und retrosternalen Lymphdrüsen. Das mit verkästem Material des Meerschweinchens subkutan in der Leistengegend geimpfte Kaninchen zeigte nach 6 Wochen bei der Sektion allgemeine Tuberkulose der inneren Organe. Sektionsbefunde: Bei Tier 1 chronische Peritonitis adhaesiva, am stärksten in der Umgebung der Injektionsstelle. Tuberkulöse Veränderungen weder in den Drüsen noch den übrigen Organen. Bei Tier 2 und 3 vollkommen normaler Sektionsbefund.

Fall III. Es wurden drei Meerschweinchen mit granulomatösem Gewebsbrei aus Lymphdrüsen und Milz intraperitoneal und intrapleural steril geimpft. Alle drei Tiere erkrankten schwer. Tötung des Tieres 1 drei Wochen nach der Impfung. Sektionsbefund: Ausgedehnte peritoneale Aussaat von Tuberkelknötchen, stark verkäsende Tuberkulose der Lymphdrüsen, in einzelnen Lymphdrüsen Neigung zu fibröser Umwandlung des Granulationsgewebes. Miliare Aussaat von Tuberkeln in Milz, Leber, Lunge, Nieren usw. Das zweite Tier wurde getötet 5 Wochen nach der Impfung und Implantation von Granulombrei. Sektionsbefund: Ausgedehnte verkäsende Drüsen- und Peritonealtuberkulose. Namentlich sind wieder die retrosternalen Lymphdrüsen befallen. Milztumor mit zahlreichen übermiliaren im Zentrum verkästen Tuberkeln. Narbige Schrumpfung des Netzes; es sind auch spärliche Ueberreste eines tuberkulösen Granulationsgewebes zu erkennen. Universelle käsige Tuberkulose. Drittes Tier spontaner Tod nach 5 Wochen. Sektionsresultat: Schrumpfung des mit stecknadelkopfgrossen fibrösen Tuberkeln durchsetzten Netzes. In den Lymphdrüsen zeigt das Granulationsgewebe eine ausgesprochen narbig-fibröse Umwandlung. Das Granulationsgewebe setzt sich im übrigen fast ausschliesslich aus epithelioiden Zellen zusammen; es sind spärlich Langhanssche Riesenzellen zu finden; dagegen kann man massenhaft grosse mehrkernige Riesenzellen mit gelappten und eingebuchteten, im Zentrum gelegenen Kernen und deutlichem Nukleolus und basophilem Protoplasmaleib erkennen (Fig. 23). Die Milz ist mächtig vergrössert, misst 4,5 : 2,5 : 1 cm, von bis erbsengrossen intensiv weissen Knoten durchsetzt, die stark über die Oberfläche prominieren. Milzgewebe sehr spärlich vorhanden, keine Follikel erkennbar, verwaschene Trabekelzeichnung. Milzparenchym ist auf ein Minimum reduziert. Auf der Schnittfläche ist das Zentrum der Knoten graugrün verfärbt, stellenweise eitrig eingeschmolzen. Mikroskopisch setzen sich die Knoten aus einem eigenartigen Granulationsgewebe zusammen, das aus epithelioiden Zellen, Fibroblasten, Plasmazellen, zahlreichen polymorphkernigen Leukozyten und grossen ein- und mehrkernigen Riesenzellen besteht. Diese Riesenzellen haben die Kerne in der Mitte, besitzen einen stark färbbaren Nukleolus und einen ausgesprochen basophilen Protoplasmaleib. Es handelt sich also um typische Sternbergsche Riesenzellen. Das Zentrum der Knoten wird von einer mächtigen Anhäufung fast ausschliesslich eosinophiler polymorphkerniger Leukozyten eingenommen; stellenweise finden sich grössere und kleinere Nekrosen und gerade am Rande dieser Nekrosen liegen die eosinophilen Zellen wie ein Wall (Fig. 24 und 25). In den Randpartien der Knoten sind vereinzelte epithelioidzellige Tuberkel mit typischen Langhansschen Riesenzellen. Ueber die Knoten verstreut finden sich zahlreiche zum Teil in Häufchen zusammenliegende oder in Zellen eingeschlossene Tuberkelbazillen. In den peripheren Abschnitten zeigen die Knoten ausgesprochene Neigung zu narbiger Induration. Es wurden Milzstückchen mit den Sternbergschen Granulomknoten mit steriler physiologischer Kochsalzlösung zerrieben und auf zwei weitere Meerschweinchen intraperitoneal überpflanzt. Das



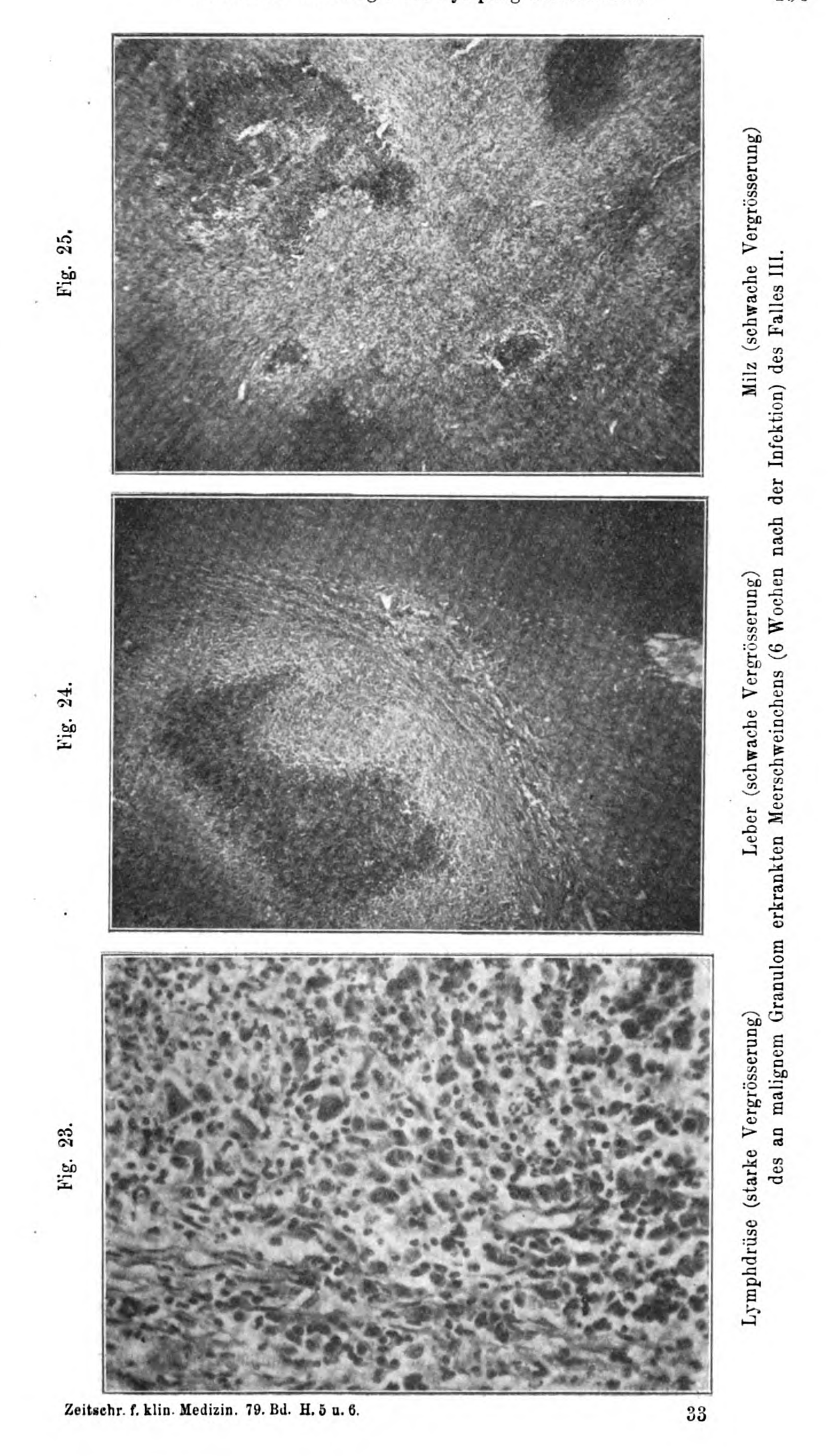


Fig. 23. Fig. 24. Fig. 25.

Lymphdrüse (starke Vergrösserung) Leber (schwache Vergrösserung) Milz (schwache Vergrösserung)
des an malignem Granulom erkrankten Meerschweinchens (6 Wochen nach der Infektion) des Falles III.

eine Tier wies nach 6 Wochen sowohl in Milz als in Leber und Niere Knoten auf, die mikroskopisch das typische Sternbergsche Granulationsgewebe mit den charakteristischen Riesenzellen darboten. Das zweite Tier zeigte ein rein tuberkulöses Granulationsgewebe mit miliarer Aussaat von Tuberkeln in allen Organen und universeller verkäsender Drüsentuberkulose. Es wurde auch Granulombrei des Meerschweinchens Nr. 3 **Kaninchen** steril intraperitoneal überimpft. Gewicht des Kaninchens I vor der intraperitonealen Injektion: 1800 g. Gewicht des Kaninchens bei der Sektion nach 5 Wochen: 1600 g. Sektionsbefund: Injektionsstelle ohne entzündliche Veränderungen. Diffuse miliare Peritonealtuberkulose, verkäsende Tuberkulose der retroperitonealen und mediastinalen Lymphdrüsen, miliare Aussaat von Tuberkeln in Lunge, Milz, Leber und Nieren. Histologischer Befund: Typisch verkäsende Tuberkulose mit Langhansschen Riesenzellen und zahllosen Tuberkelbazillen.

Aus den granulomatös veränderten Organen von Meerschweinchen und Kaninchen wurden mit allen bakteriologischen Kautelen Kulturen auf Rinderserum mit Glyzerinzusatz angelegt: Die gezüchteten säurefesten Bazillen waren auffallend kürzer und plumper als die zwecks Kontrolle mitgezüchteten menschlichen Bazillen. Sowohl vom morphologischen wie von biologischen Gesichtspunkten aus muss der säurefeste Bazillus dem Typus bovinus des Tuberkelbazillus entsprechend aufgefasst werden. Auch die hochgradige Infektiosität Kaninchen gegenüber spricht für diese Deutung, indem wir bei mit menschlichen Tuberkelbazillen geimpften Kontrolltieren keine oder nur ganz lokalisierte tuberkulöse Erkrankungsherde nachweisen konnten. Auf Glyzerinbouillon wuchsen die beschriebenen Bazillen in Gestalt eines zarten Häutchens; die Reaktion der anfangs sauren Bouillon wurde alkalisch.

Fall IV. Intraperitoneale Impfung von 4 Meerschweinchen mit einer Aufschwemmung von zerriebenem, zum Teil verkästem und nicht verkästem granulomatösem Drüsenmaterial. Ein Meerschweinchen wurde auch mit der aus dem Erweichungsherd der Milz steril entnommenen Flüssigkeit geimpft. Erstes Meerschweinchen starb nach 3 Wochen spontan. Sektionsbefund: Diffuse Peritonitis, septischer Infarkt in Niere und Milz, multiple Lungenabszesse, nirgends tuberkulöse Veränderungen. Das zweite Tier wurde nach $3^1/_2$ Wochen getötet; weder makroskopisch noch mikroskopisch tuberkulöse Veränderungen nachweisbar. Das dritte Tier, nach 4 Wochen getötet: Chronisch indurierende Bauchfelltuberkulose, vereinzelte übermiliare verkäste Tuberkel in der Milz, ausgedehnte Verkäsung der retroperitonealen und besonders retrosternalen Lymphdrüsen. In allen tuberkulös erkrankten Organen zahllose, zum Teil in grossen Haufen zusammenliegende, säurefeste Stäbchen; es wurden Kulturen angelegt von Lymphdrüsen und verkästen Milztuberkeln. Resultate stehen noch aus[1]). Tier 4 lebt noch.

Wegen der bei Fall III gelungenen einwandfreien Ueberimpfung von Sternbergschen Granulomknoten auf Meerschweinchen (3. Tier) und Weiter-

1) Nachtrag bei der Korrektur: Auf Gehirnagar bildete sich nach 3 Wochen ein feuchter Ueberzug; die Kulturen zeigten eine feinhöckerige Oberfläche; stellenweise war der Ueberzug vollkommen glatt. Es wurde auf Glyzerinagar weitergeimpft; nach $4^1/_2$ Wochen trat auf dem Glyzerinagar eine gelbrötliche Farbstoffbildung auf. Morphologisch waren die säurefesten Stäbchen der Kulturen kurz und plump. Mit der Kultur wurde ein Kaninchen infiziert. Tod nach 42 Tagen. Sektionsergebnis: Miliartuberkulose der Lungen, Leber, Milz und Niere. Inguinaldrüsen an der Injektionsstelle verkäst. Milzschwellung. Kaninchen, welches gleichzeitig mit einem auf Glyzerinagar gezüchteten und auch farbstoffbildenden Stamm des Humanustypus infiziert wurde, lebt noch.

impfung von granulomatösen Gewebspartikelchen des Tieres 3 auf ein neues Meerschweinchen (4. Tier) und experimentelle Erzeugung des typischen Sternbergschen Granulationsgewebes auch bei diesem letzteren, möchten wir des Interesses halber, das eine solche Uebertragung sicher hat, aus unseren Protokollen die Blutbefunde vor und nach der Injektion, d. h. vor und nach der Erzeugung des Granulationsgewebes, anführen:

Meerschweinchen 3 vor der Injektion:

Hämoglobin	101 pCt.	Eosinophile	8,2 pCt.
Erythrozyten	5 200 000	Mononukleäre	4,8 „
Leukozyten	5 900	Lymphozyten	38 „
Amphophile	48 pCt.	Mastzellen	1 „

Nach der Injektion (nach 4 Wochen bei der Sektion):

Hämoglobin	70 pCt.	Eosinophile	10 pCt.
Erythrozyten	3 940 000	Mononukleäre	4 „
Leukozyten	12 800	Lymphozyten	35 „
Amphophile	50 pCt.	Mastzellen	1 „

Also auffallendes Sinken des Hämoglobingehaltes und der Erythrozytenzahl, Ansteigen der Leukozyten, wobei die Amphophilen mässig zu-, die Lymphozyten gering abnehmen, die Eosinophilen ebenfalls eine leichte Steigerung aufweisen.

Meerschweinchen 4 vor der Injektion:

Hämoglobin	100 pCt.	Eosinophile	6 pCt.
Erythrozyten	5 120 000	Mononukleäre	10 „
Leukozyten	9 200	Lymphozyten	32 „
Amphophile	50 pCt.	Mastzellen	2 „

Nach der Injektion (nach 3 Wochen bei der Sektion):

Hämoglobin	56 pCt.	Eosinophile	13 pCt.
Erythrozyten	2 100 000	Mononukleäre	5 „
Leukozyten	18 200	Lymphozyten	19 „
Amphophile	62 pCt.	Mastzellen	1 „

Ebenfalls starkes Sinken des Hämoglobins und der Erythrozytenzahl, Ansteigen der Leukozyten, wobei die Amphophilen und die Eosinophilen erheblich zu-, die Lymphozyten dagegen stark abnehmen.

Lichtenstein und Kling haben ebenfalls bei Meerschweinchen echte Impfgranulome erzeugen können (sogar durch Reinkulturen). Cignozzi will beim Kaninchen ein echtes Impfgranulom hervorgerufen haben.

Fassen wir die bakteriologischen Befunde und die Tierexperimente kurz zusammen: Bakteriologisch positiv im Sinne der Tuberkulose sind Fall II, III, IV, VII, VIII, zusammen 5 Fälle.

Durch das Tierexperiment als tuberkulös erwiesen sich Fall I, III, IV, zusammen 3 Fälle. Wir dürfen also mit Sicherheit eine tuberkulöse Aetiologie bei Fall I, II, III, IV, VII, VIII, also bei 6 Fällen annehmen.



Bei Fall V ist eine luetische Infektion vorausgegangen, so dass also Fall V unter die luetischen Granulome zählen würde. Fall VI allein hat eine vollkommen kryptogenetische Aetiologie.

Die tuberkulöse Aetiologie ist also in die Augen springend; allerdings ist auffällig, dass nur sehr geringe Mengen von Tuberkelbazillen gewöhnlich gefunden werden und dass bei den Fällen, die sich allein durch das Tierexperiment als tuberkulös erwiesen, weder im Schnitt- noch im Ausstrichpräparat mit allen Methoden, auch der Antiforminmethode und der modifizierten Gramfärbung nach Much, keine Tuberkelbazillen, auch keine Much-Fränkelschen Granula gefunden werden konnten. Auffällig ist im ferneren, und das dürfte wohl der wichtigste Befund sein, dass es uns bei Fall I und namentlich bei Fall III gelungen ist, neben der Tuberkulose das typische Sternbergsche Granulom bei Meerschweinchen zu erzeugen. Dass nur einzelne Meerschweinchen tuberkulös wurden und unter diesen wieder nur ganz vereinzelte eine Uebertragung des malignen Granuloms aufwiesen, spricht nicht für eine einheitliche tuberkulöse Aetiologie. Gerade die erfolgreichen Uebertragungsversuche beweisen, dass neben dem typischen menschlichen tuberkulösen Virus noch ein anderes ätiologisches Moment in Betracht kommt und dass die reine, nicht tuberkulöse Lymphogranulomatosis, durch ein dem menschlichen Tuberkelbazillus nahestehendes, von demselben differentes Virus hervorgerufen wird, ein Virus, welches eine besondere Affinität zu den Lymphdrüsen zeigt und dort Entzündungsprozesse hervorruft, die später zum Schwund der Lymphzellen und zur Bindegewebsneubildung führen. Vielleicht bietet gerade die Möglichkeit der Ueberimpfung des Granuloms auf Meerschweinchen Gelegenheit, dieses Virus zu fassen, seine Hitzebeständigkeit, seine Wirkungsdauer, seine Filtrierbarkeit durch Berkefeld-Filter usw. zu prüfen und dadurch von dem typisch menschlichen tuberkulösen Virus abzugrenzen. Vielleicht zeigt es sich dann auch, wie ja momentan die meisten Autoren annehmen, dass das gesuchte Virus nichts anderes ist als ein abgeschwächtes tuberkulöses Virus, vielleicht von einem bestimmten Typus (Typus bovinus oder Courmontscher Tuberkelbazillus) hervorgerufen. Adolf Lichtenstein tritt in seiner Arbeit „Ueber Pseudoleukämie und Tuberkulose“ mit Sicherheit dafür ein, dass die eigentümlichen Veränderungen, die von Sternberg und anderen beim Menschen beschrieben worden sind, bei Meerschweinchen durch die Einwirkung von Tuberkelbazillen mit herabgesetzter Virulenz hervorgerufen werden können.

Unsere Tierexperimente sprechen mit Sicherheit für eine tuberkulöse Aetiologie und widerlegen die Ansichten Reeds, Fischers, Longcopes, Simmons, Clarkes, Butlins und Andrewes, welche die Tuberkulose als eine zufällige Sekundärinfektion auffassen. Einmal konnten wir im Falle III direkte Uebergänge des typischen tuberkulösen Gewebes in das Sternbergsche Granulationsgewebe sehen (siehe die obigen Figuren) und

dann liessen sich in dem in Frage kommenden eigentümlichen Granulationsgewebe öfters Tuberkelbazillen nachweisen. Die beschriebenen Veränderungen bei den geimpften Meerschweinchen des Falles I und III bestehen also einerseits aus typischer Tuberkulose, andererseits aus Veränderungen, die im Detail übereinstimmen mit denjenigen, welche bei Menschen in Fällen von Sternbergs so umstrittener eigentümlicher, pseudoleukämieähnlicher Krankheit vorkommen. Die Uebereinstimmung ist so ins Auge fallend, dass wir nicht zögern, die bei den Meerschweinchen durch Impfung hervorgerufene Krankheit gerade als eine solche „eigenartige Tuberkulose" anzusehen. Ist dies der Fall, so dürften Reeds, Longcopes und anderer Ansichten, dass die für diese Krankheit charakteristischen Veränderungen nicht durch Tuberkelbazillen hervorgerufen werden können, wohl schwerlich aufrecht zu erhalten sein. Die Tiere sind ja, wie im Falle III (Tuberkelbazillen in den Schnitten nachweisbar), sicherlich mit Tuberkelbazillen infiziert worden und man würde dann gezwungen sein, anzunehmen, dass bei der Impfung ein anderes Virus eingeführt worden ist, das dann die in Frage kommende Veränderung verursacht hätte. Es findet sich jedoch gar kein Grund für eine solche Annahme; man dürfte im Gegenteil mit ganz grosser Sicherheit annehmen, dass die verschiedenen pathologisch-anatomischen Veränderungen im Körper des Meerschweinchens von derselben Ursache bedingt sind, nämlich von bei der Impfung eingeführten Tuberkelbazillen, dies umsomehr, als Tuberkelbazillen nicht bloss in den käsigen Herden, an der Impfungsstelle und in den typisch tuberkulösen Partien der Lymphdrüsen, sondern auch in dem in Frage kommenden eigentümlichen Granulationsgewebe nachgewiesen werden konnten.

Bei unseren Tieren fiel nicht, wie bei den Versuchen Lichtensteins, ein relativ langdauernder benigner Verlauf der Impfungstuberkulose auf, der auf ein abgeschwächtes Virus zurückzuführen wäre. Die Meerschweinchen starben, wie bei der Impfung mit voll virulenten Tuberkelbazillen, nach 4—5 Wochen.

Die Kaninchenexperimente und die kulturellen Züchtungsversuche zeigen zweifellos, dass es sich bei der Tierübertragung des Granuloms um den Typus bovinus des Tuberkelbazillus handelt (die Kaninchen sind gegen den Typus humanus fast unempfänglich, während die Meerschweinchen ungefähr gleich leicht mit dem Typus bovinus oder humanus infiziert werden können). Wir haben uns sofort mit dem hiesigen tierärztlichen Institut in Verbindung gesetzt und die grossknotigen, nicht verkalkenden Veränderungen in Milz, Leber und Lungen perlsüchtiger Rinder histologisch untersucht. Makroskopisch war sofort die Aehnlichkeit dieser als Tumoren imponierenden Knoten mit unseren Granulomknoten in die Augen springend. Mikroskopisch fehlte allerdings das charakteristische Sternbergsche Granulationsgewebe (die Untersuchungen werden übrigens fortgesetzt). Jedenfalls fiel uns die geringe Verkäsung auf und an deren Stelle eine offenbare Tendenz zur Produktion, zur Bildung von Granulations-

gewebe. Mit Sicherheit zeigten aber die vergleichenden Untersuchungen, dass wir nicht mit Bartels und Lichtenstein annehmen müssen, dass abgeschwächte Tuberkelbazillen die Erreger des Lymphogranuloms seien, deshalb, weil Tuberkelbazillen, deren Virus abgeschwächt ist, erst ihre exsudative und nekrotisch käsebildende Fähigkeit verlieren, während die produktive Komponente der Bazillenwirkung übrig bleibt. Die gleichen Eigenschaften scheint nach unseren Untersuchungen auch der Typus bovinus des Tuberkelbazillus zu haben. Nach unseren Experimenten und Tierversuchen dürfen wir also mit Wahrscheinlichkeit behaupten, dass die Lymphogranulomatosis durch den Typus bovinus hervorgerufen wird; in den meisten Fällen aber zeigt die Sternbergsche Krankheit kein reines einheitliches Bild, sondern ist mit typischer Tuberkulose (Typus humanus) vergesellschaftet. In all diesen komplizierten Fällen wird bei den Tierversuchen das Meerschweinchen an einer Miliartuberkulose erkranken, hervorgerufen durch den menschlichen Tuberkelbazillus, daneben aber noch das charakteristische Sternbergsche Granulationsgewebe aufweisen, wenn genügend Tuberkelbazillen vom Typus bovinus mit dem Gewebsbrei intraperitoneal einverleibt worden sind und kein Fehler in der Technik stattgefunden hat. Gerade die Uebertragung der Lymphogranulomatosis auf Meerschweinchen durch intraperitoneale Ueberimpfung von Granulombrei und die durch Kaninchenexperimente festgestellte Tatsache, dass der Typus bovinus des Tuberkelbazillus der mutmassliche Erreger der Sternbergschen Krankheit ist, dürfte für die Aetiologie und Prophylaxe der Krankheit von grosser Bedeutung sein.

Zusammenfassung.

Betrachten wir unsere 8 Fälle vom klinischen und pathologisch-anatomischen Standpunkt aus, so kommen wir kurz zu folgenden wichtigen Schlüssen:

1. Das Blutbild der Lymphogranulomatosis besteht in einer essentiellen relativen und absoluten Leukozytose; im Anfangsstadium eine relative Lymphozytose, im floriden Stadium eine polymorphkernige neutrophile Leukozytose und in der letzten Phase des Krankheitsprozesses eine ausgesprochene Lymphopenie.
2. Diesem morphologischen Blutbefund entsprechen histologisch drei Stadien:
   a) die lymphatische Hyperplasie;
   b) das polymorphzellige Granulationsgewebe (reich an ein- und mehrkernigen epithelioiden Zellen und eosinophilen Elementen, nekrotischen Bezirken, charakterisiert durch die Sternbergschen Riesenzellen mit zentral gelegenen Kernen und basophilem Protoplasmaleib);
   c fibrös hyaline Induration mit Amyloidosis.
3. Es gibt keine typische Fieberkurve für die Lymphogranulomatosis;



bei unseren Fällen überwog die Febris continua und die Febris intermittens. Nur ein Patient wies den Pelschen Typus des chronischen Rückfallfiebers auf.

4. Auf dem Sektionstisch zeigt die Lymphogranulomatosis eine Vergrösserung der Lymphdrüsen, knotige Einlagerungen in Milz, Leber, Lungen, Nieren, Knochenmark usw.
5. Der im allgemeinen chronisch und nicht immer rasch letal verlaufende Prozess kann sich infiltrativ auf die Nachbarschaft erstrecken und wir haben von einem Lymphosarkom gesprochen (die kleinere Gruppe unserer Fälle). Die Granulomknoten in anderen Organen als den Lymphdrüsen, z. B. in Milz, Leber, Lungen, Nieren, Knochenmark sind nicht als echte Metastasen nach Art der bösartigen Geschwülste, sondern als koordinierte, autochthone entzündliche Wucherungen aufzufassen, die sich im lymphatisch präformierten Gewebe der betreffenden Organe entwickeln.
6. Die Lymphogranulomatosis ist ein chronisch infektiöser Prozess (Hyperleukozytose, Fieber, typisches Granulationsgewebe), der sich irgendwo im lymphatischen System etabliert und durch seine, wenn auch allmähliche, so doch zumeist unaufhaltsame Progredienz sich als maligne im klinischen Sinne erweist.
7. Als ätiologische Momente kommen nach unseren Beobachtungen Syphilis und namentlich Tuberkulose in Betracht.
8. Die Tierexperimente sind in den meisten unserer Fälle positiv ausgefallen in dem Sinne, dass die Meerschweinchen an einer akuten Miliartuberkulose erkrankten.
9. Neben dieser Tuberkulose konnten wir in drei Fällen das typische Sternbergsche Granulationsgewebe durch intraperitoneale Ueberimpfung von Granulombrei bei Meerschweinchen erzeugen.
10. Die erfolgreichen Ueberimpfungsversuche, namentlich die Tatsache, dass neben allgemeiner Miliartuberkulose auch das spezifische Granulationsgewebe bei Meerschweinchen erzeugt werden konnte, und die experimentelle Feststellung, dass mit Granulombrei infizierte, gegen den Typus humanus im allgemeinen sozusagen immune Kaninchen an knotenförmiger Tuberkulose der inneren Organe erkrankten, sprechen dafür, dass die Lymphogranulomatosis nicht durch den Typus humanus des Tuberkelbazillus hervorgerufen wird. Auch ein abgeschwächtes tuberkulöses Virus kann als Ursache der Impftuberkulose und Impfgranulome nicht in Betracht kommen; denn die Meerschweinchen gingen wie bei der Impfung mit vollvirulenten menschlichen Tuberkelbazillen nach 4—5 Wochen zu Grunde. Ferner fielen klinisch bei all unseren beobachteten Fällen die Tuberkulinreaktionen



sowohl die subkutane als die kutane (Pirquet) als die konjunktivale (Calmette) negativ aus.

11. Wir müssen annehmen, dass die rein tuberkulösen Veränderungen bei den Meerschweinchen durch den Typus humanus des Tuberkelbazillus hervorgerufen werden, dass das Sternbergsche Granulationsgewebe in den Impfgranulomen dagegen durch den Typus bovinus des Tuberkelbazillus erzeugt wird, der eine geringe exsudative und nekrotisch käsebildende Fähigkeit hat, während die produktive überwiegt. (Meerschweinchen sind gegen den Typus humanus und bovinus ungefähr gleich empfindlich.) Wir hatten es also im allgemeinen bei unseren Meerschweinchenexperimenten mit einer Mischinfektion vom Typus humanus und Typus bovinus zu tun. Das ist wahrscheinlich auch der Grund, warum es uns bis jetzt noch nicht gelungen ist, durch Infektion mit Reinkulturen ausschliesslich vom Typus bovinus beim Meerschweinchen Impfgranulome hervorzurufen.
12. Dass Kaninchen, welche mit menschlichem Granulombrei intraperitoneal und subkutan geimpft wurden, an einer knotenförmigen allgemeinen Tuberkulose erkrankten, während Kontrolltiere mit vollvirulenten menschlichen Tuberkelbazillen infiziert, gesund blieben, bestätigt die Annahme, dass der Typus bovinus der Erreger der menschlichen Lymphogranulomatosis ist. Sein Virus, das sicherlich dem des menschlichen Tuberkelbazillus nahesteht, hat eine besondere Affinität zu den Lymphdrüsen und ruft dort Entzündungsprozesse hervor, die später zu Schwund der Lymphzellen und zu Bindegewebsneubildung führen. Auffallend ist die makroskopische und zum Teil wenigstens auch mikroskopische Uebereinstimmung der Granulomknoten mit den als Tumoren imponierenden nicht verkästen und verkalkten Knoten der perlsüchtigen Rinder. Weitere vergleichende Untersuchungen sind im Gange.

Die Bedeutung der Bovinreaktionen in der Differentialdiagnose der Lymphogranulomatosis.

Bei unseren Fällen von Lymphogranulomatosis sind die Tuberkulinreaktionen in Form der Pirquetschen Kutan-, der Moroschen Salben- oder perkutan und der Calmetteschen Konjunktivalreaktion vollkommen negativ ausgefallen. Nachdem es uns aber durch unsere Kulturversuche und Tierexperimente gelungen war, den Typus bovinus wenigstens als Teilerreger des malignen Granuloms anzusprechen, lag es nahe, Hautimpfungen mit einem Bovinkulturfiltrat vorzunehmen. Bevor ich auf unsere Resultate eingehe, möchte ich kurz über die differentiale Ausnutzung des kutanen Reaktionsphänomens durch Detre (Wiener klin. Wochenschrift, 1908, Nr. 6 u. 41) berichten. Detre hat das v. Pir-

quetsche Verfahren in der Art modifiziert, dass er kutane Impfungen mit 1. konzentriertem Kochschen Alttuberkulin, 2. mit einem Filtrat einer Humantuberkelbazillenkultur und 3. mit einem Bovinkulturfiltrat vornahm. Nach der Reaktion des Organismus auf einen dieser verschiedenen Stoffe teilt er die Menschen ein entsprechend dem „dominanten Filtrat" in human- und bovinempfindliche. Nach Detre soll nun der Organismus am stärksten auf das Gift desjenigen Bazillentyps reagieren, welcher die Ursache der Infektion ist. Detre findet nach seinen Untersuchungen bei Lungentuberkulose in mehr als 90 pCt. ein Vorherrschen der Humanreaktion; bei viszeralen und chirurgischen Tuberkulosen aber in 30—50 pCt. die Bovinreaktion. v. Gebhardt behauptet auch, dass bei chirurgischen Tuberkulosen die Reaktionsform des bovinen Typus, bei den internen die des humanen Typus vorherrschte. Schröder, Friedrich und Laszlo, Raw, Bandelier und Roepke konnten diese Angaben aber nicht vollauf bestätigen, sodass die Ansicht Detres, der humane Typus des Tuberkelbazillus sei für die Lungentuberkulose, der bovine Bazillus für die Knochen- und Darmtuberkulose vornehmlich verantwortlich zu machen, in dieser Form abgelehnt werden muss. In jüngster Zeit haben Schürmann und Buri (Korrespondenzblatt für Schweizer Aerzte, 1914, Nr. 2) bei 17 Fällen chirurgischer menschlicher Tuberkulose in keinem einzigen Fall das Vorhandensein des Typus bovinus nachweisen können. Es handelte sich allerdings um Individuen, welche das 16. bzw. 20. Altersjahr überschritten hatten. Damit bleibt die von Monti, Heim, John, v. Gebhardt u. a. gemachte Beobachtung doch bestehen, dass interne und chirurgische Tuberkulosen im Kindesalter verschieden stark kutan auch auf Tuberkuline verschiedener Provenienz reagieren.

Jedenfalls aber war es angezeigt, bei unseren Fällen die Bovinreaktionen auszuführen, nachdem wir kulturell und durch das Tierexperiment den Typus bovinus feststellen konnten. Zum Beweis einer solchen Berechtigung und zum Verständnis der nachfolgenden Reaktionen sollen kurz die gewonnenen Untersuchungsresultate rekapituliert werden: Kulturell konnten wir bei unseren 4 ersten Fällen und bei dem gleich zu besprechenden Fall 9 teilweise direkte Züchtungen aus dem granulomatösen Material auf Glyzerin- und Gehirnagar (nur in einem einzigen Fall auf Glyzerinbouillon) gewinnen. Wo eine direkte Züchtung nicht glückte, wurden mit dem granulomatösen und tuberkulösen Material der geimpften Meerschweinchen feste Nährböden wie Gehirn- (Fall 9) und Glyzerinagar beschickt. Mit der morphologischen Untersuchung dieser Kulturen gaben wir uns nie zufrieden, sondern, sobald die Züchtung der Kulturen auf Agar gelungen war, wurden Bouillonkulturen angelegt und mit diesen in 3 Fällen Kaninchen, in einem Fall ein Schwein und in einem anderen ein Affe[1]) geimpft. Auf die Impfung der Kaninchen ist nach unserer

1) Nachtrag bei der Korrektur: Der Rhesusaffe wurde einmal mit einer Granulomemulsion von Drüsenstückchen und dann mit einer auf dem Glyzerinkartoffel-



Beobachtung der grösste Wert zu legen zur Differenzierung der beiden Typen; denn der Kaninchenkörper verhält sich dem bovinen Typus gegenüber charakteristisch. Bei unseren Versuchen überlebten die Tiere nie den 3. Monat; sondern gingen schon nach 4—5 Wochen an allgemeiner Tuberkulose zugrunde. Noch R. Koch gelingt es bei Bazillen vom Typus humanus nie, fortschreitende Tuberkulose der Kaninchen hervorzurufen. Interessant ist, zu betonen, dass in 3 Fällen durch direkte subkutane und intraperitoneale Einführung des zerriebenen granulomatösen Materials in den Kaninchenorganismus eine allgemeine Tuberkulose ausgelöst werden konnte, an welcher die Tiere rasch zugrunde gingen. Damit hätten wir uns die langwierigen Kulturversuche ersparen können; denn die Methode der direkten subkutanen und intraperitonealen Einspritzung zerriebenen Granulombreies bei Kaninchen und die dadurch hervorgerufene allgemeine und fortschreitende Tuberkulose spricht eindeutig für das Vorhandensein von Bazillen vom Typus bovinus im Sternbergschen Granulationsgewebe (vgl. die Versuchsresultate von Schürmann und Buri in Bezug auf die Differenzierung des Typus humanus und Typus bovinus).

Von diesen Versuchen ausgehend verwandten wir zu diagnostischen Zwecken Tiertuberkuline, und zwar die für die Veterinärmedizin von Klimmer als geeignet empfohlenen Präparate:

1. Das Phymatin und 2. das Bovotuberkulol. Von tuberkulösen Rindern zeigten auf Phymatin etwa 99 pCt. und auf Bovotuberkulol etwa 93 pCt. eine positive Reaktion. Folgendes sind die bis jetzt gewonnenen Resultate:

R. J., 24 Jahre (von mir bereits veröffentlicht in der Berliner klin. Wochenschr., 1913, Nr. 46), der medizinischen Klinik am 28. 10. 1913 zur Diagnosestellung von einem auswärtigen Arzte überwiesen: Grosse Drüsenpakete in beiden Fossae supraclaviculares, in der rechten Axilla; kleine, voneinander gut abgrenzbare Drüsen in der Inguinalgegend links und rechts. Milz bei der Atmung gut zu palpieren, derb und hart, Leber nicht vergrössert.

Blutuntersuchung am 1. 11.: 18200 Leukozyten mit 75 pCt. neutrophilen polymorphkernigen Zellen und 19 pCt. Lymphozyten: also eine polymorphkernige Hyperleukozytose und eine Lymphopenie mässigen Grades.

Histologische Untersuchung einer am 1. 11. 1913 aus der rechten Fossa supraclavicularis durch Probeexzision gewonnenen Drüse (Fig. 26): Nur noch unbestimmte Follikelreste ohne Keimzentren; zwischen das Netzwerk des Retikulums sind Sternbergsche Riesenzellen, neutrophile polymorphkernige und eosinophile Leukozyten, Plasma- und Mastzellen und Fibroblasten in buntem Durcheinander eingelagert. Die Wucherung dieses typischen Sternbergschen Granulationsgewebes ist diffus und nicht herdförmig, wie es auch in den übrigen Probeexzisionen beschrieben wurde, zum Unterschied gegenüber der gewöhnlichen Lymphdrüsentuberkulose.

---

nährboden gezüchteten Reinkultur in die linke Tonsille, die linke Achsel und Inguinalgegend geimpft. Nach 2 Monaten kam es zu einer leichten allgemeinen Drüsenschwellung (am stärksten in den infizierten Bezirken), die jetzt bereits wieder im Zurückgehen begriffen ist. Mikroskopisch handelte es sich um eine reine Hyperplasie. Longcope hatte das gleiche negative Ergebnis bei Impfung auf anthropoide Affen.



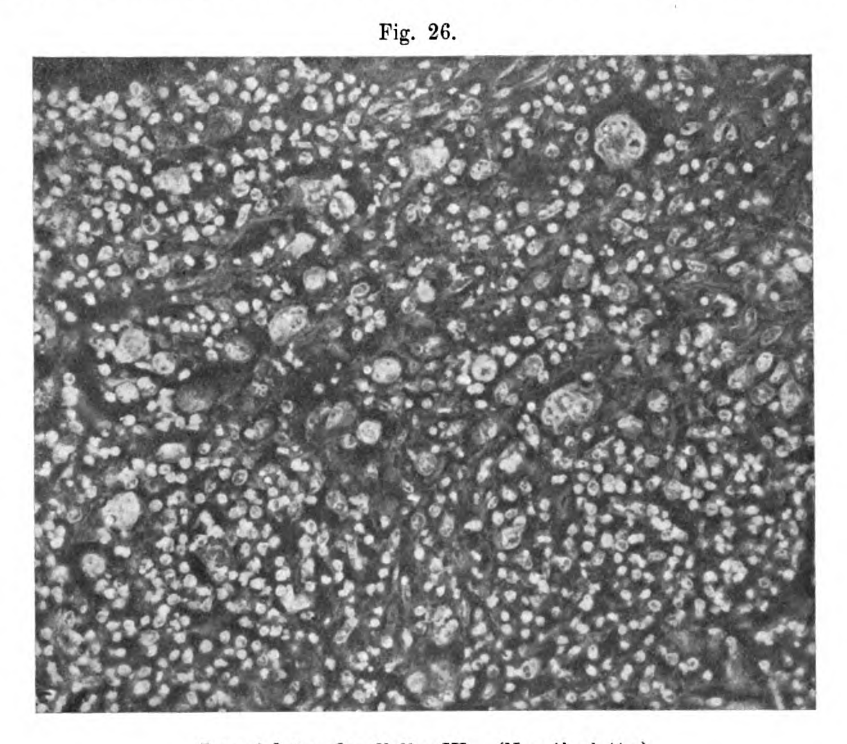
Histologische Diagnose: Lymphogranulomatosis.

Kutan-, Perkutan-, Konjunktival- und subkutane Tuberkulinreaktionen vollkommen negativ.

Pirquet mit Bovotuberkulol nach 8 Stunden positiv: Impfpapel, deren Durchmesser 12 mm beträgt, kleine Follikelschwellungen am Rand und eine bläulich vakzinale Area. Nach 4 Wochen ist an der Impfstelle noch eine bräunliche Pigmentierung zu sehen.

Konjunktivalreaktion mit 1proz. Phymatin und Bovotuberkulol sehr stark positiv. Nach 12 Stunden intensive Rötung der gesamten Bindehaut, Schwellung, starke Sekretion. Für die Morosche perkutane Tuberkulinreaktion verwandten wir Bovotuberkulol 5,0, Lanolini anhydrici 5,0. Positive Reaktion: Konfluierende Papeln wie bei der Kutanreaktion mit starker Hyperämie.

Fig. 26.



Lymphdrüse des Falles IX. (Negativplatte.)

Ueber weitere positive Bovinreaktionen wird berichtet werden in einer vergleichend pathologisch-anatomischen Abhandlung namentlich im Hinblick auf die grossknotige, nicht verkalkende und verkäsende Form der Rindertuberkulose, welche in nächster Zeit in Gemeinschaft mit Dr. Waelle, dem I. Assistenten des hiesigen pathologischen Institutes, erscheinen wird.

Die sehr stark positiv ausgefallenen Bovinreaktionen bei vollkommen negativen Humanreaktionen lassen sich vielleicht in Zukunft für die Erkennung des malignen Granuloms differentialdiagnostisch verwerten.

Zum Schlusse habe ich noch die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Chef, Herrn Prof. Dr. Eichhorst für die Anregung und Unterstützung der vorliegenden Arbeit herzlichst zu danken. Aufrichtigen Dank auch Herrn Prof. Dr. Busse, dem Direktor des hiesigen pathologischen Institutes, für die gegebenen wertvollen Ratschläge und Unterstützung und meinem Freund und Mitarbeiter Dr. Waelle, 1. Assistent des pathologischen Institutes.

Literatur.

1) Arndt, Derm. Zeitschr. 1911. Bd. 18. — 2) Aschoff, Verhandl. d. deutschen path. Gesellsch. 1904. — 3) Beitzke, Ebenda. 1909. S. 224. — 4) Dietrich, Beiträge z. klin. Chirurgie. 1896. Bd. 16. — 5) Eichhorst, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1898. Bd. 61. — 6) Fabian, Arch. f. klin. Chirurgie. Bd. 91. — 7) Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 6. — 8) Derselbe, Wiener klin. Wochenschr. 1910. Nr. 43. — 9) Derselbe, Zieglers Zentralbl. Bd. 22. Sammelreferat mit genauer Literaturangabe! — 10) Josselin de Jong, Ref. Fol. haem. X. 134. Beziehungen zur Tuberkulose. — 11) Ziegler, Die Hodgkinsche Krankheit. Monogr. Fischer. Jena 1911. — 12) Huttenbauer, Jahrb. f. Kinderheilk. 1871. — 13) Schur, Wiener med. Wochenschr. 1905. S. 2270. — 14) Derselbe, Wiener klin. Wochenschr. 1903. S. 123. — 15) Tsunoda, Virchows Arch. Bd. 204. — 16) Lichtenstein, Hygiea. 1910. Nr. 5. — 17) Derselbe, Virchows Arch. Bd. 202. (Malignes Granulom sei abgeschwächte Tuberkulose.) — 18) Jamasaki, Zeitschr. f. Heilk. 1904. Bd. 25. — 19) Zuppinger, Jahrb. f. Kinderheilk. 1904. Bd. 59. — 20) Weber und Ledingham, Deutsches Arch. Bd. 96. — 21) v. Jaksch, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1913. — 22) Kusunoki, Zur Aetiologie der Lymphomatosis granulomatosa (Much-Fränkelschen Granula vielleicht der Erreger). Virchows Arch. f. pathol. Anatomie etc. 1914. Bd. 215. H. 2.



XXVI.

Aus der internen Abteilung des jüdischen Krankenhauses, Berlin
(Direktor: Prof. Dr. H. Strauss).

Beitrag zur funktionellen Diagnostik interner Nierenerkrankungen.

Von

Dr. **Frenkel** und Dr. **Uhlmann**,
Assistenzärzten.

(Mit 4 Kurven im Text.)

Die Hoffnungen, die man an die neueren Nierenfunktionsprüfungen knüpfte, bewegen sich vornehmlich nach drei Richtungen. Zunächst hoffte man, feinste Nierenschädigungen, die sich bei der bisher üblichen Untersuchung des Patienten, insbesondere der chemischen und mikroskopischen Untersuchung des Urins unserer Diagnose entzogen, durch die funktionellen Prüfungen feststellen zu können. Zweitens glaubte man, durch die Funktionsprüfungen über die Prognose einer Nierenerkrankung ein einigermassen brauchbares Bild gewinnen zu können. Schliesslich erhoffte man von der Nierenfunktionsprüfung auch die Beantwortung der Frage, welche Teile des Nierenapparates erkrankt sind.

Von den einzelnen Nierenfunktionsprüfungen ist die Verfolgung der täglichen Wasserausscheidung schon lange Allgemeingut der Aerzte. Auch die Feststellung der täglichen Salz- oder Stickstoffausscheidung, sowie die kryoskopische Bestimmung der gesamten Molenausscheidung wird schon durch viele Jahre geübt. Desgleichen sind die sogenannten Belastungsproben schon älteren Datums. So haben Kövesi und Róth-Schulz[1]) schon vor mehr als 10 Jahren Belastungsproben mit grossen Wasserzulagen angestellt. H. Strauss[2]) hat die Wasser-Kochsalz- und Stickstoffausscheidung durch Belastungsversuche mit 500 ccm Wasser, 10 g Kochsalz in 500 ccm Wasser und 10 g Gluton in 500 ccm Wasser getrennt geprüft, da er zu der Ueberzeugung gelangt war, dass es sich bei der Abscheidung der genannten Stoffe um völlig getrennte Funktionen der Nieren handelt. Ebenso sind Farbstoffe für die Funktionsprüfung schon seit langem benützt worden. Wir erinnern nur an Methylenblau[3]), Indigkarmin[4]). In letzter Zeit wurde Rowntree und Geraghty das Phenolsulfophthalein für die Chromodiagnostik besonders empfohlen. —

---

1) Berliner klin. Wochenschr. 1900.
2) Diese Zeitschrift. Bd. 47. H. 5 u. 6.
3) Dissertation von Borkmann. Leipzig 1898.
4) Völker und Joseph.



In spezieller Weise stellte sich neuerdings Schlayer die Aufgabe, die Funktion des Vaskular- und Tubularapparates getrennt zu prüfen. Auf Grund zahlreicher Tierexperimente stellte er den Satz auf, dass bei Erkrankung des Glomerularapparates die Wasserausscheidung, bei Erkrankung des Tubularapparates die Kochsalzausscheidung gestört ist, und dass von körperfremden, im Organismus nicht zerstörbaren Stoffen der Milchzucker in den Glomerulis, das Jod in den Tubulis ausgeschieden wird.

Auf Anregung des Herrn Professor Strauss haben wir das Phenolsulfophthalein und die Schlayersche Versuchsanordnung an etwa 60 Patienten unserer Krankenabteilung mit Rücksicht auf die Frage geprüft, welchen Nutzen die praktische Diagnostik und die Prognosestellung bei den internen Nierenkrankheiten aus der Anwendung der genannten Methoden ziehen kann. Ueber unsere Resultate wollen wir in folgendem berichten.

Allgemeines.

Von vornherein wollen wir betonen, dass allen Funktionsproben der Nieren Grenzen gezogen sind, deren Nichtbeobachtung zu Fehlschlüssen Anlass gibt. In den Funktionsproben findet nicht die Arbeit der Niere allein ihren Ausdruck, sondern die Tätigkeit eines ganzen Komplexes, in welchem zwar das Nierenparenchym an erster Stelle steht, das Herz-Gefässsystem aber (Herzkraft, Blutdruck, Blutgeschwindigkeit) von recht grossem Einfluss ist, sodass man zweckmässig bei der funktionellen Betrachtung diese beiden untrennbaren Komponenten zusammenfasst zum „reno-kardio-vaskulären System". Den grossen Einfluss des Druckgefälles auf die Ausscheidung durch die Nieren zeigten u. A. auch die Tierexperimente von Rowntree und Geraghthy[1]), sowie die klinischen Beobachtungen dieser Autoren, die dann von Nonnenbruch[2]) bestätigt wurden. Nach den betreffenden Befunden ergibt eine Stauungsniere viel schlechtere Ausscheidungswerte als dieselbe Niere nach Wiederherstellung der normalen Zirkulationsverhältnisse. Am meisten wird der Ausfall der Wasserprobe und des Phenolsulfophthaleins, am wenigsten wird die Jodprobe vom Zustand der Herzkraft beeinflusst. Auch zeigt den günstigen Einfluss guter Kreislaufsverhältnisse auf die Nierentätigkeit die Tatsache, dass nierenkranke Patienten unter Digitaliswirkung oft weit bessere Ausscheidungsverhältnisse als vorher zeigen. In Parallele damit darf man wohl die Blutdruckerhöhung und die Herzhypertrophie der Nephritiker setzen, die als eine wichtige Kompensationsvorrichtung für den Körper (Strauss u. a.) die Ausscheidung durch die Nieren befördern.

Nierenfunktionsprüfungen lassen somit bei Herzschwäche bedeutend schlechtere, bei Hypertonikern dagegen bessere Ausscheidungsverhältnisse

1) Arch. of internat. Med. März 1912.
2) Archiv f. klin. Med. Bd. 110.



erkennen, als dem anatomischen Zustand der Niere entspricht. Die Funktionsleistung gibt uns also ein Bild von der Arbeit des gesamten reno-kardio-vaskulären Systems, und erlaubt uns deshalb keinen Rückschluss auf den anatomischen Zustand des Nierenparenchyms. Diese Betrachtungen haben uns auch dazu geführt, die Nierenfunktionsprüfungen nur im Stadium kardialer Kompensation auszuführen.

Doch auch zeitlich muss man den Wert der Resultate, die wir mittels der Nierenfunktionsprüfungen erhalten, einschränken. Denn ebenso, wie bei chronischen sich gleichbleibenden Herzklappenfehlern die Energieleistung des Herzens von völliger Funktionserfüllung bis zur Dekompensation schwankt, so kann auch die Niere — bei annähernd gleichem anatomischen Befunde — zuweilen recht verschiedene Funktionsleistungen aufweisen, je nach der Energie, die zur Zeit der Funktionsprüfung den Nierenzellen und dem hinter ihnen stehenden Kardiovaskularapparat innewohnt (Fall Nr. 12, Nr. 46): Die Funktionsproben ergeben mithin immer nur momentane Zustandsbilder, deren prognostische Verwertung ebenso wie die der Pulsqualität bei Herzkrankheiten nur unter Heranziehung des gesamten Krankheitsbildes gestattet ist.

I. Phenolsulfophthaleinprobe.

Zur Technik der Funktionsprüfung mit Phenolsulfophthalein bemerken wir folgendes: Bei Benutzung des Autenriethschen Kolorimeters fanden wir das in Amerika hergestellte Präparat dem in Deutschland fabrizierteu überlegen. Verabfolgten wir einem Menschen an zwei kurz aufeinander folgenden Tagen Injektionen mit dem einen und mit dem anderen Präparate, so bekamen wir mit dem amerikanischen Präparate in der ersten Stunde regelmässig etwa 10 pCt., in der zweiten Stunde etwa 5 pCt. mehr als mit dem deutschen. [Auf die Tatsache, dass das deutsche Präparat abzulehnen ist, hat schon Herr Dr. Róth[1]) aufmerksam gemacht, auf dessen Ausführungen inbetreff der Fehlerquellen der Probe ausdrücklich verwiesen sei.] Die Werte, die wir mit dem deutschen Präparate erhielten, waren ausserdem sehr schwankend; in 5 Fällen haben wir bei Anwendung des deutschen Präparates sogar bei völlig gesunden Menschen „schwer pathologische“ Ausscheidungswerte gefunden (nach 1 Stunde 15—25 pCt.; innerhalb von 2 Stunden 20—40 pCt.). Aehnlich niedrige Werte bei einzelnen Gesunden fanden auch Fromme und Rubner[2]); ob sie aber das deutsche oder das amerikanische Präparat verwandt haben, ist aus ihren Angaben nicht ersichtlich. Der amerikanische Farbstoff ist ferner durch seinen bläulichen Farbenton mit dem Vergleichskeil des Autenriethschen Kolorimeters viel besser zu untersuchen. Bei Benutzung des amerikanischen Präparates ist es uns nicht vorgekommen, dass trotz guter Farbstoffkonzentration die Eigenfarbe des Urins uns zur Bestimmung der photometrischen statt der kolorimetrischen Methode[3]) zwang. Die Fälle, die wir mit deutschem Präparat gespritzt hatten, haben wir bei der Wertung der Methode in folgendem unberücksichtigt gelassen[4]).

1) Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 35.

2) Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 11.

3) Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 49.

4) Wenn wir anfangs zu einem weniger günstigen Urteil über den Wert der Phenolsulfophthaleinprobe kamen, so rührte das daher, dass wir uns zunächst hauptsächlich des deutschen Präparates bedient hatten.



Die Einspritzung führten wir anfangs in die Glutäalmuskeln, später — um uns möglichst genau an die Technik der Erfinder zu halten — meist in die Lumbalmuskulatur aus. Wir konnten indessen in einer Reihe von Vergleichsuntersuchungen keine oder nur geringe Unterschiede feststellen. Eichmann[1]), sowie Fromme und Rubner (l. c.) empfehlen wegen der zahlreichen Fehlerquellen der Resorption die intravenöse Einspritzung. — Im allgemeinen war die intramuskuläre Injektion vollständig schmerzlos; nur ganz vereinzelte Patienten klagten noch etwa 2 Tage lang über mässig starke Schmerzen an der Injektionsstelle. Objektiv war jedoch kein Infiltrat nachzuweisen. Um möglichst genau 1 ccm einzuspritzen, gingen wir entweder so vor, dass wir aus einer Rekordspritze von Teilstrich 1,2—0,2 injizierten, oder dass wir nach Einspritzung des Farbstoffes die Spritze mit Kochsalzlösung aufzogen und diese nachspritzten. $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden vorher liessen wir die Patienten 300 ccm Tee als erstes Frühstück trinken; während der nächsten 2 Stunden wurde von jeder weiteren Flüssigkeitszufuhr abgesehen. Wir fanden nämlich, dass Patienten, die reichlich Flüssigkeit zu sich nahmen, mehr Farbstoff ausschieden, als wenn sie nichts getrunken hatten. Diese passive Aufschwemmung dokumentierte sich besonders darin, dass in der ersten Stunde bis zu 10 pCt. Farbstoff mehr ausgeschieden wurde.

Bei der Beurteilung des Wertes der Probe haben wir sowohl auf den Beginn der Ausscheidung, als auf die Grösse der Ausscheidung, schliesslich auch auf den Verlauf der Ausscheidungskurve geachtet.

Was den Beginn der Ausscheidung betrifft, so erhielten wir bei Gesunden Werte zwischen 3 und 15 Minuten. Die weiteren Ausscheidungsverhältnisse waren auch bei den erst spät beginnenden Ausscheidungen völlig normal. Da die spontane Urinentleerung in diesen Fällen gut von statten ging, kann die dadurch bedingte Fehlerquelle nur wenige Minuten betragen haben. Auch Vogel[2]) hat mehrere Fälle von nierengesunden Patienten, bei denen der Ausscheidungsbeginn stark verspätet war (nach 20, einmal sogar nach 30 Minuten). In pathologischen Fällen schwankte bei uns der Ausscheidungsbeginn zwischen 10 und 25 Minuten.

Was die Ausscheidungsgrösse anbelangt, so fanden wir als unterste Grenze des Normalen: in der ersten Stunde 45 pCt., innerhalb der ersten beiden Stunden 60 pCt. Wenn wir auch bei nierengesunden Menschen nicht selten weitaus höhere Werte fanden, so bewegt sich doch ein nicht unbeträchtlicher Teil unserer Resultate bei nierengesunden Patienten zwischen 45 und 55 pCt. in der ersten Stunde, zwischen 60 und 70 pCt. in den ersten beiden Stunden, so dass wir pathologische Verhältnisse nur auf Grund grösserer Ausschläge anzunehmen uns berechtigt hielten.

In bezug auf das Verhalten der Ausscheidungskurve fanden wir, dass bei Normalen ein steiler Anstieg in der ersten Stunde von einer geringeren Ausscheidung in der zweiten Stunde und einem jähen Abfall in der dritten und vierten Stunde begleitet

1) Zeitschr. f. Gynäkol. 1913. Nr. 6.
2) Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 46.

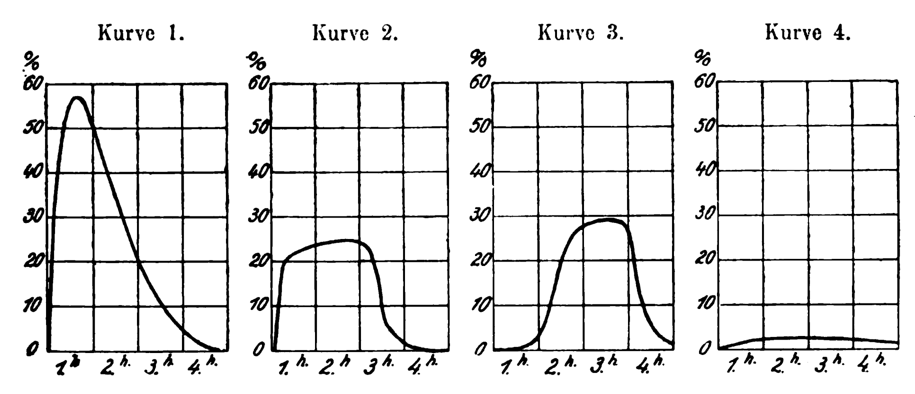


ist (Kurve 1). Die Ausscheidung pflegt binnen sechs Stunden beendet zu sein.

Bei nierenkranken Patienten fanden wir nach verschiedener Richtung hin Abweichungen von der Normalkurve.

1. Unter Erhaltung der Kurvenform sind die Ordinaten kleiner.

2. Es ändert sich die Kurvenform selbst in verschieden starkem Grade (Kurve 2—4). Schon Blum[1]), Beerenroth und Frank[2]) haben darauf hingewiesen, dass die ausgeschiedene Farbstoffmenge in der zweiten Stunde mitunter ebenso gross, sogar etwas grösser ist als in der ersten Stunde (Kurve 2). Auch wir fanden dies in mehreren Fällen (Nr. 11, 12, 25, 51). In diesen Fällen scheint, da die Ausscheidungshöhe nur mässig herabgesetzt ist, die Niere ihre Funktion noch ganz gut erfüllen zu können, aber ihre Reservekraft stärker heranziehen zu müssen. Als eine in prognostischer Hinsicht wichtige Modifikation dieses schleppenden Typus erscheint uns die in Nr. 3 abgebildete Form, wobei die ungenügende



Ausscheidung in der ersten Stunde von einer recht beträchtlichen Steigerung in den weiteren Stunden gefolgt ist. Trotz der schlechten Ausscheidung in der ersten Stunde schlossen wir aus ihr auf eine gute Reservekraft und somit auf eine gute Erholungsmöglichkeit der Niere (Nr. 10, 46, 50). Die Richtigkeit dieser Annahme dokumentierte sich neben dem klinischen Verlauf auch dadurch, dass die bei Pat. Nr. 10 und Nr. 46 einige Zeit später vorgenommene Injektion von Phenolsulfophthalein weitaus bessere Ausscheidungsverhältnisse aufwies und sich auch eine Umkehr der Kurvenform zur Norm zeigte. Schliesslich fanden wir bei mehreren Fällen eine niedrige Ausscheidung in der ersten und in den folgenden Stunden. Die Ausscheidung war in diesen Fällen ausserordentlich verlängert (Kurve Nr. 4; Fall Nr. 13, 22, 31, 33, 34). Diese Fälle zeigten sich auch bei klinischer Betrachtung als im allgemeinen prognostisch recht schlecht.

Fassen wir die Ergebnisse unserer Phenolsulfophthaleinuntersuchungen zusammen, so kommen wir zu dem Resultate, dass der geringste Wert

1) Funktionelle Nierendiagnostik. Wien 1913.

2) Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. 1913.

auf den verzögerten Beginn der Ausscheidung zu legen ist, teils, weil er sich ohne Dauerkatheter nicht exakt feststellen lässt, teils, weil er nicht unbeträchtlich zu schwanken scheint. Als wertvollstes erschien uns die Ausscheidungsgrösse innerhalb der ersten beiden Stunden. Im Gegensatz zu den anderen Untersuchern scheint es uns aber, als wenn die Verfolgung der Ausscheidungskurve mitunter auch nicht unwichtige Gesichtspunkte zutage fördern kann, da in ihr die Reservekraft der Niere zum Ausdruck zu gelangen scheint.

Wenn somit auch die Phenolsulfophthaleinprobe mit einigen Fehlerquellen behaftet ist, so glauben wir doch, dass sie in den meisten Fällen ein einigermassen brauchbares Bild von dem augenblicklichen Funktionszustand des Ausscheidungsapparates liefert. Nierengesunde Patienten zeigen meistens die oben beschriebenen Ausscheidungsverhältnisse. Nierenkranke können aber ebenfalls eine recht gute Phenolsulfophthaleinausscheidung aufweisen, selbst wenn die Nierenerkrankung schon recht weit fortgeschritten ist, da Funktionsleistung und anatomische Schädigung auch bei Nephritiden nicht immer parallel zu gehen braucht (Nr. 12, 16, 24, 26). Dies möchten wir u. a. Erne[1]) entgegenhalten, der glaubt, mittels der Phenolsulfophthaleinprobe eine harmlose Albuminurie von einer eigentlichen Nierenentzündung unterscheiden zu können. Wie wenig die Phenolsulfophthaleinausscheidung vom anatomischen Zustand der Niere abhängen muss, zeigt am deutlichsten Fall Nr. 12. Wenn die betr. Patientin zunächst schlechte Phenolsulfophthaleinausscheidung, Oligurie und schwerste Oedeme aufwies und durch dreitägigen Euphyllingebrauch zu einer Diurese von 4 Litern und einer sehr guten Phenolsulfophthaleinausscheidung gebracht wurde, so wurden eben durch das Euphyllin die Symptome der Nierenerkrankung (Oedeme, „pathologische“ Phenolsulfophthaleinausscheidung) behoben, die Nephritis als solche bestand aber natürlich weiter fort. — So haben wir auch den Eindruck gewonnen, dass sich leichteste Nierenerkrankungen in der Phenolsulfophthaleinausscheidung meist nicht kenntlich machen, namentlich wenn wir davon ausgehen, dass aus geringen Schwankungen keine Schlüsse auf eine Nierenerkrankung zu machen sind.

In bezug auf die Ausdehnung der Nierenschädigung und die Prognosestellung (worauf die Erfinder der Probe den Hauptwert legen) glauben wir folgendes sagen zu dürfen: Bei kompensierten Patienten vermag der Nachweis einer guten Phenolsulfophthaleinausscheidung eine beträchtliche anatomische Nierenschädigung durchaus nicht auszuschliessen (Nr. 12, 26). Eine Ausscheidung dagegen, welche stark hinter den normalen Zahlen zurückbleibt, stempelt den Fall trotz subjektiven Wohlbefindens und trotz Fehlens von Insuffizienzerscheinungen im allgemeinen zu einem schweren. Sie zeigt uns, dass die Niere zwar noch den ge-

1) Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 10.



wöhnlichen Anforderungen entsprechen kann, dass aber die ihr innewohnende Reservekraft nur gering ist. Rowntree und Geraghthy haben behauptet, dass eine Reihe von Schrumpfnierenpatienten, die klinisch voll kompensiert waren, das Phenolsulfophthalein ganz schlecht ausschieden und dass diese Patienten auch bald darauf gestorben sind. Ueber derartig extreme Fälle können wir nicht berichten. Doch haben auch wir den Eindruck gewonnen, als könnte man für die Zwecke der Prognosenstellung aus der Gruppe von klinisch völlig kompensierten Patienten (besonders Hypertonikern) eine bestimmte Klasse herausschälen, die den Farbstoff weniger gut, ja sogar recht schlecht ausscheiden (Nr.34)[1]. Ein solcher Befund hat zweifellos einen gewissen prognostischen Wert. Man wird ihn aber in der Erwägung, dass die Ausscheidungskraft des Organismus durch stärkere Arbeit der Kompensationsfaktoren (Nr. 46) sich wieder bessern kann, im konkreten Falle nur mit grosser Vorsicht verwerten.

Auch bei den dekompensierten Patienten muss man bei der Verwendung der Phenolsulfophthaleinprobe zu prognostischen Schlüssen recht vorsichtig sein. Bei dem erfahrungsgemäss leicht wechselnden Verhalten der akuten Nephritis besagt ein augenblickliches Darniederliegen der Nierenfunktion im allgemeinen nur wenig. Dasselbe gilt auch für die diffus parenchymatöse Nephritis, bei der nicht selten schwere Dekompensationserscheinungen (und damit schlechte Farbstoffausscheidung) mit kräftiger Nierentätigkeit abwechseln (Fall Nr. 12). Wenn aber längere Zeit hindurch trotz medikamentöser Beeinflussung die Phenolsulfophthaleinausscheidung schlecht bleibt, wird man wohl mit einem gewissen Recht auf einen tiefgreifenden Prozess und meist nur geringe Besserungsmöglichkeit schliessen (Nr. 13, starb 2 Monate nach Entlassung). Chronisch interstitielle Nephritiden sind, wenn ihre Dekompensation auf ein Versagen des Herzens zurückzuführen ist, nicht ganz selten wieder reparationsfähig, so dass in diesen Fällen eine schlechte Phenolsulfophthaleinausscheidung prognostisch nicht allzuviel besagt. Im Gegensatze zu den von der Niere aus schwer dekompensierten interstitiellen Nephritiden, denn diese endigen nach klinischer Erfahrung meist unter urämischen Erscheinungen letal, so dass eine schlechte Phenolsulfophthaleinausscheidung in diesen Fällen viel eher zu einer infausten Prognose berechtigt (Nr. 36).

Die von Rowntree und Geraghthy aufgestellte Behauptung, dass Urämien mit guter Phenolsulfophthaleinausscheidung prognostisch günstig zu beurteilen sind, muss noch weiter auf ihre Richtigkeit geprüft werden. Möglicherweise hat diese gute Ausscheidung darin ihren Grund, dass die betreffenden Fälle von Urämie nicht durch Retentionsvorgänge, sondern durch Vorgänge anderer Art — die Urämiefrage ist ja wieder Gegenstand eifriger Diskussionen — bedingt sind. Für letztere Auffassung spricht,

1) Der Patient ist 5 Monate später zu Hause gestorben.



dass Fall Nr. 4, der Phenolsulfophthalein kurz nach dem urämischen Anfall nur wenig verschlechtert ausschied, auch einen — für Urämie relativ niedrigen — Reststickstoffwert (= 64 mg) aufwies, während bei dem anderen Falle von Urämie (Nr. 36) die ganz schlechte Farbstoffausscheidung mit einer starken Erhöhung des Reststickstoffwertes (= 292 mg) einherging.

Betreffs der Frage, ob durch die Phenolsulfophthaleinausscheidung der Ort der Nierenschädigung näher bestimmt werden kann, fanden Rowntree und Geraghty, dass an der Ausscheidung des Farbstoffes die ganze Niere beteiligt ist, dass aber die Tubuli den Hauptfaktor dabei darstellen.

Zum Studium dieser Frage stellten wir an 6 Kaninchen Versuche an, indem wir bei 3 Tieren den Glomerularapparat (durch Kantharidin), bei 3 weiteren Tieren den Tubularapparat (durch Chromsalze) schädigten. Die Versuche, bei denen wir den Glomerularapparat zerstörten, gaben folgendes Resultat: Spritzten wir die Tiere mit so grossen Dosen, dass sie innerhalb von 15 Stunden nach Kantharidininjektion starben, so war bei diesen Tieren die Phenolsulfophthaleinausscheidung so stark vermindert, dass in den wenigen Kubikzentimetern Urin, die infolge der Oligurie nur noch entleert wurden, eine quantitative Bestimmung unmöglich war; aber der Urin war noch deutlich rötlich gefärbt. (Die mikroskopische Untersuchung ergab weder an den Tubulis, noch an dem Glomerularapparat etwas Pathologisches.) Bei einem Kaninchen, dem wir mehrmals nur so kleine Dosen Kantharidin gaben, dass es 5 Tage lang am Leben blieb, blieb anfangs — also bei leichter Schädigung — die Phenolsulfophthaleinausscheidung unverändert gut. Nach wiederholter Kantharidininjektion sank sie stark, blieb aber bis zuletzt zwar schwach, aber deutlich erhalten (Mikroskopischer Befund: Glomeruli hyperämisch, Tubuli normal).

Zur Schädigung der Tubuli gaben wir 2 Tieren grosse Chromdosen, einem Tier wiederholt kleine. Kleine Mengen Chrom setzten die Ausscheidung des Phenolsulfophthaleins nicht herab, grosse Dosen bewirkten aber, dass im Urin nicht die geringste Rotfärbung auftrat. (Die Sektion ergab: in 2 Fällen reine starke Tubulusschädigung, in 1 Fall waren auch die Glomeruli leicht hyperämisch.)

Ueberlegt man nun, dass bei starker isolierter Schädigung der Glomeruli maximale Oligurie auftrat, dass aber in diesen wenigen Kubikzentimetern Urin genug Farbstoff war, um 1 Liter zugefügtes Wasser rötlich zu färben, weiterhin, dass bei Ausschaltung der Tubuli trotz reichlicher Urinentleerung nicht die geringste Menge Farbstoff ausgeschieden wurde, so kommen auch wir zu dem Resultate: die Hauptarbeit bei der Ausscheidung des Phenolsulfophthaleins leisten die Tubuli; die Glomeruli sind jedoch auch bei der Ausscheidung beteiligt.

Dass das Phenolsulfophthalein weder mit Wasser noch mit Kochsalz streng parallel ausgeschieden wird, beweisen die Fälle Nr. 28 und 36,



bei denen Wasser- und Kochsalzausscheidung gut waren, vom Phenolsulfophthalein jedoch gar nichts, bzw. auffallend wenig ausgeschieden wurde.

II. Milchzuckerprobe.

Bei der Anstellung der Milchzuckerprobe zur Prüfung des Glomerularapparates gingen wir genau nach der von Schlayer angegebenen Methode vor und bestimmten den ausgeschiedenen Zucker nach 2, 4, 5, 7, 9 Stunden, zunächst qualitativ durch die Rubnersche und Nylandersche Probe, dann, soweit der uns zur Verfügung stehende Polarisationsapparat ausreichte, auch quantitativ. Im Anfang sterilisierten wir nach den ursprünglichen Schlayerschen Angaben, beobachteten aber dabei nicht ganz selten im Anschluss an die Injektion derartig heftige Schüttelfröste mit Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens, dass wir schliesslich auf den Gebrauch der Probe verzichteten. Die später von Schlayer[1]) angegebene Sterilisationsmethode haben wir in einer kleinen Anzahl von Fällen noch vorzunehmen Gelegenheit gehabt und haben darnach keine unangenehmen Erscheinungen mehr beobachtet.

Unter unseren Ergebnissen erschien uns bemerkenswert, dass wir bei 2 leichten Scharlachnephritiden im Stadium des Abklingens der Krankheit die Ausscheidung nach 4 bzw. 5 Stunden beendigt fanden (Nr. 1, 2). Die betreffenden Fälle zeigten also nicht die in der Greifswalder med. Klinik[2]) bei intramuskulärer Injektion von Milchzucker beobachtete Verzögerung der Ausscheidung bei akuten Nephritiden nach Infektionskrankheiten.

Ferner erhoben wir einen eigenartigen Befund bei einem Diabetiker mit Nephritis (Nr. 29). Derselbe war seit über einer Woche zuckerfrei, bei strenger Diät mit Zulage von 150 g Brötchen. Nach Injektion der 2 g Milchzucker schied er 10 Stunden lang Zucker aus, die Rubnersche Probe war stets negativ, die auf Grund der polarimetrischen Bestimmung gewonnene Zuckermenge betrug weit über 2 g und nach Vergärung mit Hefe fand keine Drehung mehr statt. An den nächsten Tagen war bei gleicher Kost in den zweistündlich gelassenen Urinportionen kein Zucker zu finden. In diesem Fall hat demnach die Milchzuckerinjektion zweifellos eine Dextrosurie ausgelöst, und nach dem negativen Ausfall der Rubnerschen Probe und dem Fehlen einer Drehung nach der Vergärung scheint es, als ob der Milchzucker nicht unverändert ausgeschieden wurde. Bei einem anderen Diabetiker (Fall Nr. 50) konnte nach Milchzuckerinjektion ein ähnlicher Befund nicht erhoben werden.

Fälle von diffus parenchymatöser (Nr. 11—14) und interstitieller Nephritis (Nr. 22, 24, 31, 35, 46) zeigten durchweg eine Verminderung der Ausscheidung, auch die Fälle mit überschiessender Wasserausscheidung (Nr. 11, 24).

III. Jodprobe.

Zur Prüfung der Jodausscheidung verabfolgten wir Jodkali à 0,5 in Kapseln. Wir glaubten, damit Fehlerquellen, die auf Zersetzung der Lösung von Jodkali, auf Ungenauigkeiten beim Herunterschlucken der Lösung beruhen, zu vermeiden. Denn

1) Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 15.

2) Kongr. f. inn. Med. 1913.



wir hatten anfangs beim Eingeben einer Jodkalilösung bei ein und demselben Patienten wiederholt auffallende Differenzen in der Ausscheidungsdauer beobachtet. Nach Ablauf von 24 Stunden liessen wir jedesmal bei der Urinentleerung ein Reagenzglas voll Urin auffangen und stellten damit die Sandowsche Probe mit 10proz. Schwefelsäure und 0,2proz. Natriumnitrit an. Nur bei Diabetikern mit Azetonurie gelang uns auf diese Art der Jodnachweis nicht. Wenn man von gastrogenen Resorptionsstörungen (motorische Insuffizienz) absieht, dürfte die Normalausscheidungszeit auch unserer Erfahrung nach bis zu 45 Stunden betragen. Eine Ausscheidung zwischen 45 und 50 Stunden ist wohl noch nicht als sicher pathologisch, sondern höchstens als „verdächtig" anzusehen. Schlayer setzt erst bei 60 Stunden die Grenze des sicher Pathologischen fest. Die Monakowschen Zahlen[1]) „bis 36 Stunden normal, bis 44 Stunden zweifelhaft", scheinen uns dagegen etwas zu niedrig zu sein.

Bei leichter Diphtherienephritis (5, 6, 7), die ja nach klinischer Erfahrung hauptsächlich die Tubuli betrifft, fanden wir eine normale Jodausscheidung, bei schwereren, chronisch parenchymatösen (11, 12, 13, 19) Nephritiden eine Verzögerung der Jodausscheidung. Ein klinisch kompensierter Fall mit sicherer chronischer Tubularschädigung (Nr. 18) schied Jod normal aus, ein Beweis, wie wenig sich auch bei der Jodprobe durch den Nachweis einer augenblicklichen normalen Funktion eine Nierenschädigung ausschliessen lässt. Auf das Verhalten des Jods bei interstitieller Nephritis gehen wir an anderer Stelle näher ein.

IV. Kochsalzausscheidung.

Bei der Prüfung der Kochsalzausscheidung handelt es sich — wie beim Studium der Wasserausscheidung — um die Verfolgung der täglichen Ausscheidung und um die Elimination einer Zulage von 10 g, die, in mehreren Oblaten verteilt, morgens früh nüchtern gegeben, in längstens 48 Stunden den Körper verlassen haben soll. Bei den Kochsalzzulagen beobachteten wir, dass eine nicht ganz kleine Zahl von Patienten das Salz erbrach, wenn es nüchtern gegeben wurde. Wir geben es daher im allgemeinen erst nach dem ersten Frühstück. Ein weiterer Nachteil besteht darin, dass man bei manchen Nierenkranken durch eine einmalige Gabe von 10 g Kochsalz Schädigungen der Niere hervorrufen kann, wie schon früher von H. Strauss[2]) und auch jetzt in den letzten Veröffentlichungen wiederholt[3]) berichtet wurde. Zum Zwecke der Kochsalzelimination erhöht der Organismus entweder die prozentische Konzentration des Kochsalzes im Urin oder er schwemmt mittels Wasserflut das Mehr an Kochsalz hinaus oder er verbindet beide Wege[4]). Bei unseren Versuchsanordnungen fanden wir bei Gesunden, dass der grösste Teil des Salzes unter Konzentrationserhöhung in den ersten 24 Stunden und der Rest in den zweiten 24 Stunden den Körper verliess.

Was den Wert der Kochsalzzulage betrifft, so pflegt sie meist nur das zu bestätigen, was die Verfolgung der täglichen Ausscheidungsverhältnisse bereits ergibt. Finden wir eine Kochsalzkonzentration von 0,5 pCt. und mehr, so kann die Fähigkeit der Niere, Kochsalz auszu-

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 102.

2) Diese Zeitschrift. Bd. 47. H. 5.

3) Conzen, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 108. — Wolfheim, Diese Zeitschrift. Bd. 77.

4) v. Hoesslin, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 102.



scheiden, nicht wesentlich gelitten haben, da erfahrungsgemäss die Störung der Kochsalzausscheidung sich in der Unfähigkeit zur Bereitung eines in Bezug auf das Kochsalz konzentrierten Urins zeigt (Nr. 8, 14, 29). Auf die diagnostische Bedeutung einer prozentual niedrigen Einstellung der Kochsalzkonzentration bei ausreichendem Kochsalzangebote hat H. Strauss[1]) schon vor Jahren hingewiesen. In denjenigen unserer Fälle (Nr. 11, 15, 21, 23, 24 usw.), in denen die Kochsalzausscheidung nicht durch Konzentrationserhöhung, sondern — ganz oder zum Teil — durch Wasserflut erfolgte, lag meistens eine Ueberempfindlichkeit des Gefässsystems vor, dadurch bewiesen, dass die Patienten auf den Reiz der Wasserzulage hin (s. diese) mehr Wasser ausschieden, als die Zulage betragen hatte. Diejenigen Patienten, welche weder Konzentrationserhöhung noch Wasserflut zeigten, das Kochsalz also retinierten, zeigten bei der Wasserprobe eine mehr oder weniger ausgesprochene Hemmung der Ausscheidung (Nr. 8, 13, 14). Ganz allgemein erscheint die Kochsalzzulage zur Unterscheidung zwischen tubulärer und vaskulärer Hyposthenurie brauchbar. Wenn nämlich ein Patient — entweder infolge dauernder, reichlicher Flüssigkeitsaufnahme oder starker Gefässüberempfindlichkeit — einen sehr dünnen Urin mit niedriger NaCl-Konzentration entleert, können wir durch Feststellung der Frage, ob die Konzentrationsfähigkeit noch erhalten oder herabgesetzt ist, die Ursache der Hyposthenurie klären. Von tubulärer Hyposthenurie dürfen wir sprechen, wenn nach Kochsalzzulage eine höhere Konzentration als 0,3 pCt. auch in einzelnen Urinportionen nicht erreicht wird. Wir fanden dies nur bei schweren Nephritiden (Nr. 8, 11, 13, 33?, 34).

V. Wasserbelastung.

Bei der Untersuchung der Wasserausscheidung unterscheiden wir die Beobachtung der gewöhnlichen Wasserausscheidung und der Ausscheidung nach Wasserzulagen. Bei der Beobachtung der laufenden Wasserausscheidung kommt es darauf an festzustellen, ob die Urinmenge der zugeführten Flüssigkeitsmenge entspricht, ob sie wesentlich hinter ihr zurückbleibt oder sie übertrifft. Auch das spezifische Gewicht interessiert in Bezug auf seine Höhe und seine Variabilität bei wechselnder Harnmenge.

Als Wasserzulage gaben wir, in Anlehnung an das frühere Vorgehen von Strauss (l.c.), im Anfang 500—750 ccm dünnen Tees auf nüchternen Magen, und bestimmten Menge und spezifisches Gewicht des von 2 zu 2 Stunden gelassenen Urins. Der Patient blieb zu Bett und bekam keine Flüssigkeit bis zum Ablauf von 5 Stunden. Da bei dieser Versuchsanordnung aber die Schwankungen des spezifischen Gewichts oft nur gering sind — Strauss hatte s. Zt. seine Untersuchung mittels Kryoskopie angestellt — vergrösserten wir später die Zulage in Anlehnung an Volhard auf 1500 ccm. Wir stiessen aber hierbei, besonders bei weiblichen Patienten häufig, auf Widerstand, so dass wir uns auf eine Wasserzulage von 1000 ccm beschränkten. Wir überzeugten uns an einer Reihe von Fällen, denen wir an aufeinander folgenden Tagen 500, 1000 und 1500 ccm Wasser gaben, dass bei Gesunden die Zulage von 1000 ccm Wasser schon eine genügend deutliche Senkung des spezifischen Gewichts

1) Therapie d. Gegenw. 1903. Mai u. a. a. O.



in den ersten 2 Stunden (auf etwa 1001—1004) erzeugt, und dass nach 4 Stunden die Flüssigkeit grösstenteils ausgeschieden ist. Andererseits trat ein pathologisches Verhalten bei Kranken auch schon bei dieser mittelgrossen Zulage deutlich zutage (s. Tabelle). Nur einmal (Fall 27) ergab sie einen unklaren Befund, so dass wir auf eine Zulage von 1500 ccm rekurrieren mussten. Wie intensiv der Reiz einer Wasserzulage von 1 Liter auf eine kranke Niere wirkt, deren Glomerularapparat sich im Zustand abnormer Reizbarkeit befindet, zeigt Fall Nr. 24, der auf diese Zulage hin bis zu einer Woche dauernde Phasen von Polyurie bekam. Vergleicht man bei ein und demselben Patienten die Wassermengen, die er nach verschieden grossen Wasserzulagen herausschafft, so findet man bei kräftig arbeitenden Nieren oft, dass von der grösseren Wasserzulage ein höherer Prozentsatz im Harn wiedererscheint, als von der kleineren: z. B. $^2/_3$—$^3/_4$ gegen $^1/_2$ (Fall 27, 49). Nur selten beträgt die binnen 4 Stunden ausgeschiedene Harnmenge genau soviel als man zugeführt hat. Da aber in der 4. bis 6. Stunde das durchschnittliche spezifische Gewicht des Tages wieder erreicht ist, so darf man praktisch die Ausscheidung der Zulage nach 4 Stunden als beendet ansehen.

Pathologischerweise ändert sich das Verhalten (s. Tabelle) in verschiedener, aber durchaus charakteristischer Weise. Die ausgeschiedene Wassermenge blieb entweder wesentlich hinter der zugeführten zurück, oder sie übertraf sie deutlich, wodurch die Insuffizienz bzw. die Ueberempfindlichkeit des Glomerularsystems sich dokumentiert. Dass beides gleich pathologisch ist, konnte Schlayer dadurch nachweisen, dass in beiden Fällen Milchzucker verlängert ausgeschieden werden kann. Das spezifische Gewicht zeigte entweder keine oder nur eine geringe Senkung. Dies verrät uns, dass die Niere eine ihrer wesentlichsten Fähigkeiten teilweise oder gänzlich verloren hat, nämlich einen Harn von ganz verschiedener Konzentration, je nach der zur Verfügung stehenden Wassermenge, zu bereiten. Hierher gehört auch Fall Nr. 39, eine Diabetica, die infolge der begleitenden Nephritis sich unfähig zeigte, die Azetonkörper in stärkerer Konzentration auszuscheiden; in 100 ccm Urin waren — unabhängig von der aufgenommenen Flüssigkeitsmenge — täglich etwa 0,1 g Azeton, so dass eine starke Azetonelimination nur durch reichlichste Flüssigkeitszufuhr zu erreichen war (s. Tabelle). In solchen Fällen von verminderter Akkommodationsfähigkeit ist das spezifische Gewicht der Einzelportionen wie das spezifische Gewicht der Tagesmenge niedrig, und liegt meist, ohne grössere Schwankungen zu bieten, unter 1010 (s. Tabelle). Einigemale beobachteten wir, dass die Senkung des spezifischen Gewichts statt in der ersten Doppelstunde erst in der zweiten Doppelstunde nach der Wasserzulage eintrat, und dass auch die Hauptmenge des Wassers erst in dieser Zeit den Körper verliess (Nr. 25, 27). Wir sahen diese Erscheinung als Zeichen einer verringerten Arbeitsleistung an.

Ist die binnen 4 Stunden wiedergewonnene Wassermenge auffallend klein — bei einer Zulage von 1000 ccm unter 500 — so hat man zunächst zu erwägen, ob nicht dafür extrarenale Momente, insbesondere Herzinsuffizienz, starke Schweissproduktion, Leberzirrhose (Nr. 53: Pleu-



ritis) usw. verantwortlich zu machen sind. Die Ursache dafür kann aber auch, wie Strauss bereits früher betont hat, in einem derzeitigen Wassermangel des Organismus liegen, wie es überhaupt eigentlich nötig wäre, für eine „neutrale Ausgangsstellung" bei den Wasser- und Kochsalzzulageversuchen zu sorgen [Strauss[1])]. Sind aber solche Einflüsse nicht nachweisbar, so darf man, wenn der Befund ein konstanter ist, die Ursache der schlechten Wasserelimination in der Niere selbst suchen. Ohne weiteres darf man dies, wenn das spezifische Gewicht der — kleinen — Urinmenge niedrig ist, da die extrarenalen Momente, die zur Harnverminderung führen, eine Erhöhung des spezifischen Gewichtes bewirken. Der Befund, dass die Wasserzulage nur zum kleinen Teil ausgeschieden wird, ist besonders bei Kranken auffällig, die klinisch das Bild einer kompensierten, genuinen Schrumpfniere bieten. Schlayer stellt für diese den besonderen Typ der vaskulären, oligurischen Schrumpfniere auf (Nr. 35), eine seltene Abart der gewöhnlichen polyurischen Form. Diese zeigt bei der Wasserprobe das entgegengesetzte Verhalten; die binnen 4 Stunden ausgeschiedene Harnmenge übertrifft die eingeführte Wassermenge, was Schlayer auf eine Ueberempfindlichkeit der Nierengefässe gegen diuretische Reize bezieht (Nr. 24, 43, 45). Diesen Befund der überschiessenden Wasserausscheidung kann man übrigens auch hinreichend deutlich bei kleinen Zulagen, d. h. solchen unter 1000 ccm erheben (Nr. 11, 21, 23).

Die Wasserzulage hat eine besondere Bedeutung durch Volhard erlangt, indem dieser auf ihren Ausfall hin die chronischen Nephritiden klassifiziert. Wir werden hierauf später noch zurückkommen.

Vergleichen wir die Schlayerschen Indikatoren untereinander, so finden wir in den Fällen gestörter Milchzuckerausscheidung auch Schädigung der Wasserelimination (Nr. 11—14, 22, 24 usw.). Die Fälle mit verlängerter Jodausscheidung (18 Fälle) haben alle auch eine Schädigung der Wasserausscheidung gezeigt (die Fälle, in denen die Wasserbelastungsprobe wegen zu geringer Wassermenge kein deutliches Resultat ergab, sind unberücksichtigt gelassen). Auf Schlüsse bezüglich der Lokalisation der Schädigungen möchten wir aber verzichten, weil in all unseren Fällen neben der Tubulusschädigung auch der Glomerularapparat nicht intakt war. — 2 Fälle von geschädigter Wasserausscheidung jedoch (Fall Nr. 23, 27) zeigten normale Jodausscheidung. In beiden Fällen handelt es sich um chronische Nephritis mit ausgeprägt gutartigem Verlauf.

Vergleichen wir die Kochsalz- mit der Jodausscheidung, so scheint es von Bedeutung, hervorzuheben, dass Jod- und Kochsalzprobe oft nicht parallel gingen. Dass Jod bei guter Kochsalzfunktion verzögert ausgeschieden werden kann, bemerkt schon Monakow[2]). Es dürfte aber

1) Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung. 1914. Nr. 2 und a. a. O.

2) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 102.



hieraus kein Widerspruch gegen die Thesen von Schlayer abzuleiten sein, weil Schlayer immer betont, dass der körperfremde Indikator schärfer ist als der körpereigene. Das umgekehrte Verhalten beschrieb John[1]) bei einem Falle von Amyloidniere. Auch wir beobachteten einen Fall, der keine deutliche Jodverzögerung bei deutlicher Kochsalzstörung aufwies (Nr. 14). Ein weiterer Fall (Nr. 45), der auf den ersten Blick ein ähnliches Bild bietet (Jodausscheidung kaum verlängert bei schlechter Kochsalzkonzentration), gehört nicht hierher, da die Kochsalzausscheidung bei ihm nicht wesentlich gestört war; nur erfolgte sie bei der sehr intensiven Gefässüberempfindlichkeit ausschliesslich durch Wasserflut; dass die Ursache dieses Ausscheidungsmodus wirklich eine Gefässüberempfindlichkeit und nicht eine Konzentrationsunfähigkeit der Tubuli war, folgt aus der Tatsache, dass das spez. Gewicht des Urins nicht fixiert war. Es stieg, als Patient einen halben Tag gedurstet hatte, von 1005 auf 1011.

Betrachten wir den praktischen Wert, der sich aus der Anwendung der Schlayerschen Indikatoren ergibt, so wird man trotz aller Hochschätzung vor der Ingeniosität und der Gründlichkeit der Schlayerschen Arbeiten und trotz Anerkennung vielfacher durch sie angeregter Fortschritte auf dem Gebiete unseres Denkens, über die Pathologie und Diagnostik der Nephritiden, doch noch nicht alle Fragen als geklärt betrachten dürfen. So scheint es noch nicht absolut festzustehen, dass die Ausscheidung der Testsubstanzen wirklich stets nur von den Zellgruppen geleistet wird, denen Schlayer sie zuschreibt (vgl. die Diskrepanz zwischen Jod- und Kochsalzausscheidung S. 523). Weiterhin kommen Fälle von sicherer Systemschädigung der Niere vor, die — durch Eintreten der Kompensationsvorrichtungen — sich in den Schlayerschen Funktionsproben nicht zu erkennen geben (Nr. 17, 18, 26), so dass in diesen Fällen die anatomische Betrachtungsweise (Urinuntersuchung usw.) unter Umständen eine bessere Orientierung geben kann, als die funktionelle. Auch die leichten Schädigungen bei akuten Nierenkrankheiten scheinen sich oft nicht bei den Schlayerschen Funktionsprüfungen kenntlich zu machen. Im übrigen stellt die Schlayersche Einteilung in vaskuläre und tubuläre Nephritis im letzten Grunde doch eine anatomische dar, wenn auch die Funktionsleistung zur Basis genommen wird. Andererseits ist im Laufe der Jahre die alte Einteilung in „chronisch parenchymatöse" und „interstitielle Nephritis" selbst zu einer klinisch funktionellen geworden, da sie uns das ganze weitere funktionelle Verhalten der Nieren (Neigung zu Oedemen, zur Urämie) in groben Umrissen zeichnen soll. Endlich stellt eine grosse Zahl der chronischen Nephritiden Mischformen dar, bei welchen sowohl das Vaskular- als das Tubularsystem betroffen ist.

1) Med. Klin. 1913. Nr. 24.



Reststickstoffbestimmung.

Zur Beurteilung der am Urin gewonnenen Ergebnisse schien es uns noch von Interesse zu sein, in einer Reihe von Fällen auch das Verhalten der Retentionen durch Untersuchung des Blutes bzw. Blutserums auf seinen Gehalt an Reststickstoff zu verfolgen und mit den am Urin gewonnenen Befunden zu vergleichen. Strauss[1]) hatte vor Jahren an einem grossen Material gezeigt, dass nierengesunde Patienten Reststickstoffwerte von 20 bis 35 mg in 100 ccm Serum zeigen, und dass ein Ansteigen des Reststickstoffwertes auf Niereninsuffizienz hinweist. Die Heranziehung von Reststickstoffbestimmungen nach der von Strauss neuerdings beschriebenen Untersuchungsmethodik[2]) zur Beurteilung des Wertes der hier zur Erörterung stehenden Funktionsproben schien uns deshalb naheliegend, weil in den mehr stabilen Verhältnissen des Blutes die vorübergehenden Schwankungen im Verlaufe der Nierenentzündung nicht so deutlich zum Ausdruck gelangen, als bei den am Urin ausgeführten Funktionsbestimmungen. Das Blut lässt den Umfang der Retentionen viel prägnanter erkennen als der Urin. In der Tat zeigten auch 2 Urämiefälle (Nr. 14, 36) hohe Werte, und es entsprach der weitere Verlauf der Erkrankung der durch die Reststickstoffbestimmung gewonnenen Ansicht. Insbesondere zeigt Fall Nr. 14 deutlich den Parallelismus zwischen dem Grade der Niereninsuffizienz und dem Reststickstoffwert. Auch sonst zeigt ein Vergleich der Reststickstoffzahlen unserer Patienten mit ihrer Phenolsulfophthaleinausscheidung eine leidlich gute Uebereinstimmung der Werte.

Von besonderer Bedeutung sind die hier besprochenen Untersuchungen für die Beurteilung der verschiedenen Fälle von Schrumpfniere geworden. Vor allem hat Volhard[3]) in Anlehnung an die pathologisch-anatomischen Untersuchungen von Jores eine klinische Trennung versucht der primären Erkrankung der kleinsten Nierenblutgefässe (mit Ausgang in Nierenschrumpfung) von den Endstadien der Nierenentzündung, die ebenfalls zur Schrumpfung führt. Diese Unterscheidung erhielt ihre besondere Wichtigkeit durch die Angabe Volhards, dass die Patienten mit der erstangeführten Nierenerkrankung (arteriosklerotischer Schrumpfniere = roter Granularniere) niemals an Niereninsuffizienz, sondern immer an ihrer Arteriosklerose (Angina pectoris, Apoplexie, Herzinsuffizienz etc.) zugrunde gehen.

---

1) Die chronische Nierenentzündungen in ihrer Einwirkung auf die Blutflüssigkeit. Berlin 1902. A. Hirschwald und a. a. O.

2) Zeitschr. f. Urologie. 1913. Bd. 7.

3) Kongr. f. inn. Med. 1910. Bd. 37. Die Ausführungen von Volhard in seinem soeben erschienenen, gemeinsam mit Fahr herausgegebenen Buche über die „Brightsche Nierenkrankheit“ konnten in dem vorliegenden Zusammenhange nicht mehr berücksichtigt werden, da die genannte Monographie erst nach dem Abschluss des vorliegenden Manuskriptes erschien.



Dieser Anschauung schliesst sich Frey[1]) an, der von seinen 36 zur Sektion gekommenen Schrumpfnierenpatienten 17 Kranke, die noch einen Stauungsharn liefern konnten, 19 anderen gegenüberstellt, die den Urin nicht mehr konzentrieren konnten. Von der ersten Gruppe wies kein Patient Retinitis albumin. auf, keiner starb an Urämie, während bei der letzten Gruppe 15 Patienten eine Retinitis albumin. zeigten und die grosse Mehrzahl an Urämie zugrunde ging.

Volhard behauptete nun, durch die Beobachtung des Verhaltens der gewöhnlichen Wasserausscheidung und insbesondere der Wasserausscheidung nach Zulage diese beiden Gruppen von Nierenkrankheiten unterscheiden zu können. Seine Beobachtung, dass eine Schädigung der Wasserausscheidung — sowohl in bezug auf die Menge als auf die Fixierung des spezifischen Gewichts — für eine entzündliche (primäre oder sekundäre) Schrumpfniere spricht, können wir durchaus bestätigen.

Betrachten wir den Wert der anderen Funktionsproben bei Hypertonikern, so dürfte die Milchzuckerprobe zur Differentialdiagnose der beiden Formen nicht sehr geeignet sein, wenn die Johnschen[2]) Befunde sich bestätigen, dass auch die herzkompensierte Joressche Niere Milchzucker verlängert ausscheidet.

Was den Wert der Jodprobe für den vorliegenden Zweck betrifft, so fanden wir bei unseren einschlägigen Fällen (29 ff.), dass, wenn das klinische Bild und der Ausfall des Wasserversuchs für rote Granularniere sprach, Jod in der normalen Zeit ausgeschieden wurde. Wenn aber nach dem klinischen Bild und nach dem Ausfall des Wasserversuchs eine entzündliche Nierenerkrankung anzunehmen war, fanden wir auch die Jodausscheidung verzögert (s. einerseits Nr. 29—46, andererseits Nr. 47—63). Hiervon weicht nur ein Fall erheblich ab (Fall Nr. 49), Nr. 53, 58, 61 stehen an der Grenze. Für die Jodprobe spricht auch der Umstand, dass die Herzdekompensation auf Jod keinen (Schlayer) oder nur geringen Einfluss ausübt, während der Wasserversuch bei kardialer Stauung keinen Rückschluss auf den Nierenzustand erlaubt.

Eine erhebliche Störung der Kochsalzausscheidung spricht — wenn nicht gerade ein maximaler Grad von Herzinsuffizienz vorliegt, der nach H. Strauss[3]) an den Tubulis ähnliche Verhältnisse schafft, wie bei primären Parenchymerkrankungen — jedenfalls für einen entzündlichen Prozess; indessen pflegen die Tubulusveränderungen nicht in jedem Falle so hochgradig zu sein, dass die Kochsalzausscheidung gestört ist.

Bezüglich der Phenolsulfophthaleinprobe gehen auf dem vorliegenden Gebiete unsere Erfahrungen dahin, dass eine sehr schlechte Ausscheidung ebenfalls für eine entzündliche Nierenerkrankung spricht,

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 106.
2) Med. Klin. 1913. Nr. 24.
3) H. Strauss, Therapie der Gegenwart. Oktober 1903.



dass aber aus einer völlig normalen oder nur leicht verschlechterten Ausscheidung kein Schluss in dieser oder jener Richtung gezogen werden darf (vgl. hierzu unsere Zusammenfassung beim Abschnitt über Phenolsulfophthalein).

Mit den hier skizzierten Ergebnissen stehen auch unsere Reststickstoffbestimmungen bei den entzündlichen und den arteriosklerotischen Nierenerkrankungen in ziemlich guter Uebereinstimmung (die Urämiefälle kommen hierbei nicht in betracht), denn wir fanden folgende Zahlen:

Rote Granularniere		Entzündliche Schrumpfniere		
Nr. 57	48 mg	Nr. 31	83 mg	
„ 60	54 „	„ 32	84 „	
„ 61	56 „	„ 39	85 „	
„ 63	24 „	„ 42	71 „	
„ 47	79 „	„ 44	70 „	
(nach $^3/_4$ J. . .	56 „)	„ 45	58 „	
(„ $1^1/_4$ J. .	46 „)	„ 46	158 „	(nach 1 Mon. Bettruhe Digital., Diuretin: 50 mg).

Wir glauben aus diesen Zahlen entnehmen zu dürfen, dass Retentionen bei den entzündlichen Schrumpfnieren deutlich ausgesprochen sind, dass sie aber, je nach der Energieentwickelung des „renokardiovaskulären Systems“, schwankend sein können (Nr. 46). Die roten Granularnieren dagegen können sich funktionell völlig normal verhalten, und zwar scheint dies ganz unabhängig von der Höhe des Blutdrucks zu sein. Ein Hypertoniker (Nr. 63), der einen ganz niedrigen Reststickstoffwert bot, zeigte einen Blutdruck von 192 bis 210 mm R.R. Andererseits können die arteriosklerotischen Schrumpfnieren auch zu leichten Niereninsuffizienzerscheinungen führen (siehe Reststickstoffwerte). Inwieweit letztere auch höhere Grade erreichen können, müssen erst weitere Beobachtungen lehren.

Wir sind somit imstande, die rote Granularniere von der entzündlichen Schrumpfniere mit Hilfe von Wasser- und Jodprobe in den meisten Fällen zu unterscheiden, während dies nach dem klinischen Bild allein durchaus nicht immer möglich ist. Aber auch mit Anwendung dieser Funktionsproben unterlaufen mitunter wohl Täuschungen, da nicht weit fortgeschrittene oder auch gut kompensierte, entzündliche Schrumpfnieren zunächst mehr oder weniger dem Bilde der roten Granularniere gleichen können.

Eine Trennung der Nierensklerosen von den genuinen und sekundären Formen von Schrumpfnieren entspricht auch dem pathologisch-anatomischen Befunde. Ohne auf die differenten Anschauungen der einzelnen Autoren hinsichtlich der Entstehung von primärer und sekundärer Nierenschrumpfung einzugehen, möchten wir betonen, dass alle Autoren darin übereinstimmen,

dass die Tubulusschädigungen bei der genuinen und entzündlichen Schrumpfniere bedeutend stärker ausgeprägt sind, als bei der roten Granularniere. So sagt z. B. Ziegler[1]): „Gemeinsam ist beiden Prozessen die Verödung der Glomeruli und eines Teiles des arteriellen Gefässsystems. Bei der arteriosklerotischen Schrumpfniere ist jedoch der Prozess auf Arterienwände und Glomeruli beschränkt (dementsprechend Verzögerung der Milchzuckerausscheidung), während bei der entzündlichen Nierenerkrankung auch ausserhalb der Gefässwände Wucherungen auftreten und zugleich stärkere Epitheldegenerationen den Prozess komplizieren (dementsprechend neben verzögerter Milchzuckerausscheidung auch verschlechterte Jodelimination)".

Nach all' dem ist der aus der Anstellung der Funktionsproben erwachsende Nutzen bei den verschiedenen Formen von Nephritis ein recht ungleichmässiger. Daher ist es zweckmässig, bei den verschiedenen Nierenerkrankungen die oben erwähnten Funktionsprüfungen nur wahlweise auszuführen. Bei akuter und chronisch hydropischer Nephritis empfiehlt es sich, die Beobachtung der täglichen Wasser- und Kochsalzausscheidung, und — eventuell in schweren Fällen — wiederholte Phenolsulfophthaleinproben vorzunehmen. Wenn bei akuter Nephritis klinisch Heilung eingetreten ist, so kann man zur Aufdeckung latenter Schädigungen noch die Jod- und Milchzuckerprobe hinzufügen. Bei den chronischen interstitiellen Nephritiden stelle man zunächst Wasser- und Jodproben an. Weisen dieselben auf eine entzündliche Erkrankung hin, so kann man auch die Phenolsulfophthaleinausscheidung prüfen.

Ausser den ausgesprochenen Formen von Nephritis kommen gelegentlich Fälle zur Beobachtung, die unbestimmte, auf Nephritis verdächtige Symptome haben, ohne dass man die Diagnose der Nephritis, bzw. die einer bestimmten Form, stellen könnte. Hier kann die Anstellung der Funktionsproben manchmal Klarheit ergeben, wie sich auch aus eigener Beobachtung (Nr. 25) und den bei Conzen[2]) zitierten Erfahrungen ergibt.

Wenn auch die Resultate unserer Funktionsproben unsere Diagnose nur relativ selten entscheidend beeinflussten, so haben sie doch in vielen Fällen die Vorstellungen, die wir uns von dem betreffenden Fall machten, vertieft, indem sie zahlenmässige, konkretere Unterlagen schafften. Mitunter wurde die exakte Bestimmung in bezug auf den Grad der Schädigung, mitunter auf den Ort derselben erreicht. In der allgemeinen Praxis dürften die Funktionsproben jedoch nicht so leicht dauernden Boden gewinnen können, da die Erfolge, die für die Beurteilung interner Nierenkrankheiten aus ihnen entspringen, nur in ganz speziellen Fällen gross genug sind, um die Unbequemlichkeiten, die mit ihnen verknüpft

1) Lehrbuch der pathologischen Anatomie, Kapitel: Nephritis.

2) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 108.



sind, aufzuwiegen. Trotzdem ist anzuerkennen, dass die Heranziehung der funktionellen Proben unserem Erkennen wesentliche Fortschritte gebracht hat.

Zum Schluss erlauben wir uns, Herrn Prof. Strauss für seine Anteilnahme an unserer Arbeit unsern besten Dank auszusprechen.

Literatur.

1) Authenrieth u. Funk, Münchener med. Wochenschr. 1912. Nr. 49. — 2) Behrenroth u. Frank, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. 1913. — 3) Blum, Funktionelle Nierendiagnostik. Wien. 1913. — 4) Conzen, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 108. — 5) Erne, Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 10. — 6) Frey, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 106. — 7) Fromme u. Rubner, Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 40. — 8) v. Hösslin, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 103. — 9) John, Med. Klin. 1913. Nr. 24. — 10) Jores, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 94. — 11) Kövesi, Roth-Schulz, Berliner klin. Wochenschr. 1900. S. 321; Wiener klin. Wochenschr. 1904. S. 1075. — 12) v. Monakow, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 102. — 13) Müller, Fr., Verhandl. d. deutschen patholog. Gesellsch. Meran 1905. — 14) Nonnenbruch, Arch. f. klin. Med. Bd. 110. — 15) Rowntree u. Geragthy, Journ. Pharm. and experim. Therap. Juli 1910; Annal. d. mal. d. org. genit.-urin. 1911. Nr. 435; Arch. of intern. Med. März 1912. — 16) Roth, Berliner klin. Wochenschr. September 1913. — 17) Schlayer, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 10, Bd. 101, 102 u. a.; Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 15. — 18) Strauss, H., Die chronische Nierenentzündung in ihrer Einwirkung auf die Blutflüssigkeit. Berlin 1902, Hirschwald; Therapie d. Gegenwart. Mai 1903; diese Zeitschr. Bd. 47. H. 5 u. 6; Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 106. — 19) Vogel, Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 46. — 20) Volhard, Verhandl. der deutschen pathol. Gesellsch. Meran 1905; Kongr. f. inn. Med. 1910. — 21) Wolfheim, Diese Zeitschr. Bd. 77.

Vgl. die Tabelle auf den folgenden Seiten.



Nr.	Name	Alter in Jahren und Geschlecht	Herz	Blutdruck	Augen	Oedeme	Urämische Symptome	Albumen pM.	Sediment	Spez. Gewicht	Wasser
											A. Akute
											a) Vaskuläre
1	Alt.	5 w.	o. B.	80—105	o. B.	Keine	Keine	Bis $^3/_4$	Hyal., granul. Zyl., rote u. weisse Blutkörperchen.	Nicht fixiert	Etwas zurückbleib.
2	Klapp.	5 m.	„	90—100	„	„	„	+	desgl.	„	„
3	Spri.	7 w.	„	95—105	„	„	„	+	desgl.	„	normal
4	Eis.	13 w.	„	120—150	kein Papillenödem	leichte Beinödeme	Erbrechen Krämpfe	1	Hyal. u. granul. Zyl., reichlich Erythrozyten.	„	überschiessend
											b) Tubuläre
5	Kob.	4 m.	o. B.	—	—	Keine	Keine	Spur	Im Katheterurin vereinz. Leukozyten.	Nicht fixiert	Normal
6	Ehr.	9 w.	„	—	—	„	„	$^1/_4$	Vereinzelte hyaline Zylinder.	„	„
7	Bau.	10 w.	„	—	—	„	„	Spur	Ganz vereinz. hyal. u. granul. Zylinder, einzelne Leukozyt.	„	„
											c) Diffuse Nephritiden und
8	Fried.	48 m.	o. B.	160	o. B.	Keine	Keine	2	Hyal. u. granul. Zyl. mit Fettkörnchen, rote, weisse Blutkörper.	Leicht fixiert 1008—12	Anfangs o. B., spät. überschiessend.
9	Zim.	28 w.	Nach links leicht verbreitert.	164	o. B.	Geringe Beinödeme	—	5—2	Granul. Zylinder, Erythrozyten.	1010—14	Reichlich; überschiessend.
10	Ung.	22 m.	o. B.	—	o. B.	Keine	Keine	+	Granul. u. hyal. Zyl., rote Blutkörp. ++, weisse.	—	—



Fälle.

Fälle.

Wasserzulage (Flüssigkeits-menge) Urin/spez. Gew.	Koch-salz pM.	Kochsalz-zulage	Milch-zucker beendigt nach Std.	Jodkali be-endigt nach Std.	Phenosulfophthalein pCt.	Reststickstoff-wert in 100ccm	Bemerkungen
—	4—8	(5 g!) durch Proz.-Erhöhg. in 48 Std. ausgeschieden.	4	37	1. St. 43 2. „ 22 Ende nach 6 St.	— —	Scharlachnephritis geheilt.
—	3—9	—	5	47	1. St. 45 2. „ 17,5 Ende nach 9 St.	—	do.
—	—	—	—	—	In 2 St. 73 Ende nach $7^1/_2$ St.		do.
500 ccm n. 2 St. 260/1011 n. 4 „ 280/1011 n. 6 „ 80/1011	1—6	5 g, Resultat nicht deutlich ablesbar	—	51	2 Tg. nach Urämie. / Nach 3 Wochen Beginn nach 10 Min. n. 1 St. 32 / 74 n. 2 St. 28 / 14 n. 4 St. 12 / 5 Ende nach 7 St. / Ende nach 5 St.	64 im urämisch. Anfall	Akute Glomerulonephritis nach Angina, geheilt entlassen.

Fälle.

Wasserzulage (Flüssigkeits-menge) Urin/spez. Gew.	Koch-salz pM.	Kochsalz-zulage	Milch-zucker beendigt nach Std.	Jodkali be-endigt nach Std.	Phenosulfophthalein pCt.	Reststickstoff-wert in 100ccm	Bemerkungen
—	—	—	Nach 4 St. beendigt	42	Phenol, deutsches Präparat.	—	Leichteste Diphtherienephritis; nach 5 Tagen eiweissfrei.
500 ccm n. 2 St. 200/1013 n. 4 „ 180/1012 n. 6 „ 70/1013	—	—	—	38	Beginn 10 Min. nach 1 St. 57 „ 2 „ 13 „ 4 „ 8	—	Diphtherienephritis nach 10 Tagen abgelaufen.
500 ccm n. 2 St. 200/1009 n. 4 „ 180/1010 n. 6 „ 50/1011	2—4	10 g durch Konzentration ausgeschieden	Nach 5 St. beendigt	45	Deutsches Fabrikat.	—	Leichte Diphtherienephritis, nach 8 Tagen abgelaufen.

Fälle unklarer Aetiologie.

Wasserzulage (Flüssigkeits-menge) Urin/spez. Gew.	Koch-salz pM.	Kochsalz-zulage	Milch-zucker beendigt nach Std.	Jodkali be-endigt nach Std.	Phenosulfophthalein pCt.	Reststickstoff-wert in 100ccm	Bemerkungen
750 ccm n. 2 St. 150/1010 n. 4 „ 175/1010 n. 6 „ 150/1012 1500 ccm n. 2 St. 600/1007 n. 4 „ 350/1006 n. 6 „ 200/1009	2—3,5	Fast keine Prozenterhöhung und geringe Flut, n. 48 Std. nicht beendet.	—	69	1. St. 15 2. „ 10,5 3. „ 9 5. „ 9 usw.	—	Ungeheilt entlassen.
1000 ccm n. 2 St. 530/1003 n. 4 „ 320/1006 n. 6 „ 60/1011	2—5	pro Mille-Erhöhung auf 8 pM.	—	55	Beginn nach 10 Min. 1 St. später 45 2 „ „ 23 4 „ „ 8 6 „ „ Ende.	23	Akute Nephritis, besond. Beteiligung der Glomeruli.
—	—	—	—	—	Deutsches Präparat 12. 1. / 1. 2. 1. St. 14,5 / 58 2. „ 26,5 / 14 3. „ 33,0 / 4 4. „ 9,5 / 3	—	Akute Nephritis im Anschluss an Bassinische Operation. 2. Untersuch. nach Abklingen der Erscheinung.



Nr.	Name	Alter in Jahren und Geschlecht	Herz	Blutdruck	Augen	Oedeme	Urämische Symptome	Albumen pM.	Sediment	Spez. Gewicht	Wasser
											B. Chronisch
11	Gild.	41 m.	Nicht vergrössert	80—115	o. B.	++	Zuweilen Erbrechen	4—14	Gran. u. hyal. Zyl. ++, Fettkörnchen, Leukozyten.	Fixiert? 1010—12	Ueberschiess
12	Sal.	33 w.	Systol. Geräusch an Spitze: keine Hypertrophie.	ca. 140	o. B.	+++	—	13—3	Hyal. u. gran. Zyl. ++, verfettete Epithelien, Leukozyten, einige Erythrozyten.	Nicht fixiert	Anfangs zurückbleibend, zuletzt normal
13	Scham.	55 w.	Nach links etwas verbreitert.	176	Retin. album.	++	—	3 – 6	Selten granulierte Zylinder, Leukozyt., verfett. Epithelien.	Nicht fixiert	Zurückbleibend
14	Risch.	51 w.	Nach links etwas verbreitert.	162	Kein Papillenödem	Starke	Erbrechen; in d. letzten Tagen Benommenheit.	3—4	Mässig viel granul. Zyl. u. hyal. Leukozyten; allmählich dazu reichlich Erythrozyten.	Nicht fixiert	Zurückbleibend
15	Lam.	35 m.	Während Krkh.-Aufenth. Hypertroph. entwickelt.	Bis 190	Myopie	Anfangs +	—	10—3 allmähl. gefallen	Sehr wechselnd, bald rote, bald Zylinder (hyal. u. gran.).	Zum Schluss fixiert 1010—12	Stark überschiessend
16	Weiss.	49 m.	Hypertr.	160	—	Keine	Keine	+	Nicht fixiert, 1010 bis 26.	Hyal., granul. Zyl., rote, weisse Blutkörp.	Leicht zurückbleibend
17	La.	13 m.	o. B.	130	o. B.	„	„	+	Einzelne Zylinder, weisse Blutkörp.	Variabel	Vielleicht etwas zurückbleibend
18	Lew.	25 m.	2. Aortenton akzent. sonst o. B.	140	„	„	„	Bis $1^1/_2$	Hyal., granul. Zyl., Leukozyten.	Variabel 1010—20	Normal
19	Mehr.	19 m.	o. B.	125	„	„	„	0—1	Hyal., gran. Zyl., Leukozyten, Erythrozyt.	1012—24	„
20	Mag.	17 w.	Vitium mitrale compensat.	135	—	„	„	Spur	Keines.	Variabel 1010—25	„



Wasserzulage (Flüssigkeits-menge) Urin/spez. Gew.	Koch-salz pM.	Kochsalz-zulage	Milch-zucker beendigt nach Std.	Jodkali be-endigt nach St.	Phenosulfophthalein pCt.	Reststickstoff-wert in 100 ccm	Bemerkungen
parenchymatöse Fälle.							
500 ccm n. 2 St. 340/1010 n. 4 „ 240/1008 n. 6 „ 110/1010	An-fangs 6, später 2—3	Anfangs Proz.-Erhöhung und Flut, später nicht mehr.	9 Std., 50 pCt. gewonnen	50—72	1. St. 22 2. „ 29 4. „ 8 14. „ Ende.	—	Tbc. pulm. et lar. Zwei Monate später an Lungenkrankheit gestorben.
500 ccm n. 2 St. 75/1020 n. 4 „ 100/1022 n. 6 „ 100/1022	3—5	Im Kompensationsstadium: durch Konzentration ausgeschieden.	In 7 Std.	Im Kompens.-Stadium: 63 St.	Dekompens.-Stadium Beginn nach 15 Min. nach 1 St. 15 „ 2 „ 23 „ 4 „ 2 „ 7 „ — nach Euphyll. glänzende Diurese (4 Lt.). Phenol 10 Tg. später Beginn nach 10 Min. nach 1 St. 65 „ 2 „ 11 „ 4 „ 6 „ 7 „ —	—	Merkte 14 Tage vor Aufnahme Anschwellen d. Beine; das hydropische Stadium wich einer Euphyllintherap. Nach 1 Monat beschwerdefrei mit 2 pM. Alb. entlassen.
500 ccm n. 2 St. 80/1016 n. 4 „ 180/1016 n. 6 „ 100/1019	2—3	Weder Konzentration noch Wasserflut wird retiniert.	Immer nur Spuren; nach 18 St.	110	Beginn nach 23 Min. nach 1½ St. 3 „ 3½ „ 9 „ 5 „ 3 „ 8 „ 4 „ 11 „ Ende nach 1½ Mon. Phenol ähnlich.	135	Die Oedeme wurden durch Diuretika nicht beeinflusst. Patientin starb 2 Monate nach Entlassung.
500 ccm n. 1 St. 100/1020 n. 2 „ 175/1015 n. 4 „ 80/1021	3—4	10 g NaCl = 2 stdl. aufgefangen n. 2 St. 4½ pM. n. 4 „ 4 „ n. 6 „ 5 „	Nach 11 St. ca. 50 pCt. gewonnen	41	Beginn nach ¼ Std. nach 1 St. 22 „ 2 „ 4 „ 4 „ 7 Im Urämiestadium nach 3½ Std. 12	8 Tg. vor Exit. 93 5 Tg. vor Exit. 142 1 Tg. vor Exit. 202	Seit ½ Jahr mitunter Kopfschmerz, seit 14 Tagen Uebelkeit, Mattigkeit, Gesicht mitunter geschwollen. — Stirbt im uräm. Koma.
10. 1. 500 ccm nach 2 St. 350/1004 „ 4 „ 210/1007 3. 2. 600 ccm nach 2 St. 290/1011 „ 4 „ 165/1012 „ 6 „ 110/1017	Bis 7,5	4. 2. 10 g + 600 Tee in 48 St. durch Flut.	—	18. 1. 48 2. 2. 76	Deutsches Fabrikat: 2 mal im Abstand von zirka 2 Monaten injiziert; beidemal sehr schlechte Ausscheidg.	—	Im Zustand guter Kompensation entlassen. Ist arbeitsfähig. Nephritis im Anschlus an Serumkrankheit.
750 ccm n. 2 St. 200/1009 n. 4 „ 250/1011 n. 6 „ 125/1012	4—8	—	—	41	1. St. 47 2. „ 17,5 3. „ 12	—	Vor 2 Jahren akute Urämie, jetzt wegen Cholelithiasis in Behandlung.
—	2—10	5 g! durch Proz.-Erhöhg. u. geringe Flut in 48 St.	—	43	1. St. 58 2. „ 23 3½ „ 3,7 Ende	—	Kindernephritis. Hat jetzt orthostat. Alb. ohne Formelemente.
750 ccm nach 2 St. 300/1009 „ 4 „ 120/1015 „ 6 „ 100/1020	4—8	Proz.-Erhöhg. + Flut.	—	29	In 1¼ St. 51 nach 4½ „ 17,5	—	Völlig beschwerdefrei.
700 ccm nach 2 St. 550/1006 „ 4 „ 80/1005 „ 6 „ 82/1020	5—10	Zulage erbrochen.	—	68	—	—	Seit 1 Jahr krank; fühlt sich schwach.
—	3—6	Prozent - Erhöhung, keine Flut. Ende der Ausscheidung nicht deutlich ablesbar.	1 g injiz.; nach 5 St. beendet	65	—	—	Vitium mitrale compentat. Subjektiv beschwerdefrei.

Nr.	Name	Alter in Jahren und Geschlecht	Herz	Blutdruck	Augen	Oedeme	Urämische Symptome	Albumen pM.	Sediment	Spez. Gewicht	Wasser
											C. Chronische
										a) Ohne Blutdruck-	
21	Ad.	52 m.	Hypertrophie	130	o. B.	Etwas Knöchelödem	Keine	3	Hyaline Zylinder.	Leicht fixiert 1013—15	Starküberschiessend
22	Noth. (I. Untersuch.)	51 m.	Keine	110	"	Keine	"	$2^1/_2$—4	Keines	Fixiert 1005—07	Ueberschiessend
	(II. Untersuch.) $^1/_2$ Jahr später		Keine	130	"	"	"	4	Hyal. und granul. Zylinder.	Leicht fixiert 1005—07	Ueberschiessend
23	Mo.	50 m.	o. B.	140—60	"	"	"	Spur	Keines	1004—10	Ueberschiessend
24	Stein	22 w.	Fingerbr. nach links verbreitert systol. Geräusch über Basis.	118	—	Spur	—	16—3	Selten vereinzelte hyal. u. granul. Zyl., vereinz., verfettete Epithelien	Nicht fixiert	Zeitweise zurückbleibend, zeitweise überschiessend
25	Sond.	54 w.	o. B.	104	—	—	—	Keines	—	1010-1025	Normal
26	Lilien.	55 w.	2. Aortenton etwas akzentuiert.	154	—	—	—	Spur	Wenige hyaline Zylinder u. Leukozyten.	1008-1015	"
27	Eidel.	40 m.	o. B.	120—40	Iritis tbc.	Keine	Keine	$^1/_2$	Hyaline und einige granul. Zyl., Leukozyten.	1010-1020	"
28	Eng.	46 m.	o. B.	120	o. B.	"	"	0-Spur	Rote Blutk. u. zuweilen Zylinder.	Variabel	Normal bis überschiessend



Wasserzulage (Flüssigkeitsmenge) Urin/spez. Gew.	Kochsalz pM.	Kochsalzzulage	Milchzucker beendigt nach Std.	Jodkali beendigt nach St.	Phenosulfophthalein pCt.	Reststickstoffwert in 100 ccm	Bemerkungen
interstitielle Fälle.							
steigerung.							
750 ccm n. 2 St. 525/1010 n. 4 „ 150/1012 n. 6 „ 185/1016	Gute Konzentr.	In 48 St. durch Proz.-Erhöh. + Flut.	—	48	$1^1/_4$ St. 22 $2^1/_2$ „ 12,5 $3^1/_2$ „ 6,5 12. „ Ende.	—	Leidet an schw. Arterioskler.u.Tbc.pulm. Früh. Gicht u. Diabetes. $^1/_2$ J. spät. an Lungentbc. gest.
600 ccm n. 2 St. 290/1007 n. 4 „ 275/1007 n. 6 „ 200/1007	1,5-3,5	Zulage erbrochen.	N. $13^1/_2$ St. 50 pCt. wiedergefund.	74	—	—	Hat Fieberanfälle wie bei Malaria. Seit 2 Jahren Alb.; hat vor kurzem Pneumonie gehabt.
1000 ccm n. 2 St. 340/1005 n. 4 „ 300/1005 n. 6 „ 240/1007	4,5-5,5	—	—	75	1. St. 7 2. „ 5 3. „ 3 4. „ 2,5 12. „ Ende.	—	Wohlbefinden n. $^1/_2$ J. auch leidlich wohl, klagt nur über Mattigkeit.
750 ccm n. 2 St. 570/1005 n. 4 „ 200/1012 n. 6 „ 220/1010	3—6,5	Proz.-Erhöh. + Flut; in 48 St. beendet.	—	29	—	—	Wegen Ischias in Behandlung. Vor 5 Jahren akute Nephritis.
1000 ccm n. 2 St. 420/1002 n. 4 „ 540/1004 n. 6 „ 200/1015 trank ca. 200 n. 8 „ 600/1013	1—4	Durch Konzentration und Flut ausgeschieden.	Nach 7 St. 70 pCt. gewonnen.	58	Beginn nach 10 Min. nach 1 St. 45 „ 2 „ 13 „ 4 „ 6 „ 6 „ Ende.	42	Vor $1^1/_2$ Jahren Nierenreizung, dann gesund bis vor 2 Monaten; die leicht. Oed. wichen trotz Diuretika nicht; in letzt. Zeit wieder Oligurie.
1000 ccm n. 2 St. 200/1011 n. 4 „ 250/1007 n. 6 „ 100/1020	2—3	Durch Konzentration ausgeschieden	—	60	Beginn nach 15 Min. nach 1 St. 25 „ 2 „ 26 „ 4 „ 9	—	Klagt über Kopfsausen; nur d. Funktionsproben deuten auf eine Nierenschädigung hin.
1000 ccm n. 2 St. 500/1004 n. 4 „ 400/1004 n. 6 „ 45/1020	2—3	Durch Konzentration ausgeschieden	—	40	Beginn nach 10 Min. nach 1 St. 47 „ 2 „ 15 „ 3 „ 17 „ 4 „ Ende.	—	Vor 13 J. wegen linksseitigen Koliken Nephrektomie, jetzt wegen Darmkatarrh in Behandlung. Die Schädigung der einzigen Niere macht sich weder in den Funktionsproben noch im allgemeinen Befinden bemerkbar.
5. 6. 1000 ccm n. 2 St. 220/1009 n. 4 „ 175/1004 n. 6 „ 60/1012 6. 6. 1500 ccm n. 2 St. 550/1007 n. 4 „ 925/1004 n. 6 „ 24/1017 8. 7. 1000 ccm n. 2 St. 1000/1003 n. 4 „ 250/1008 n. 6 „ 90/1017	3—8,5	Proz.-Erhöh. ohne Flut. Ende unbestimmt.	—	29	1. St. 45,5 2. „ 11,5 3. „ Spur 6. „ Ende.	—	Alb. kürzlich entdeckt. Guter Allgemeinzustd.
1000 ccm n. 2 St. 1000/1003 n. 4 „ 300/1006 n. 6 „ 90/1011 1000 ccm n. 2 St. 480/1014 n. 4 „ 400/1014 n. 6 „ 200/1020	3—6	Erbrochen.	—	53	1. St. 18 | 4,25 2. „ 13,5 | 25 3. „ 17,5 | 23 4. „ 8 | 13 5. „ 6 | 6,5 $17^1/_2$ „ Ende 18 St.	—	Seit $^1/_2$ Jahr leicht hämorrhag. Nephritis, starke Superazidität und Neurasthenie.



Nr.	Name	Alter in Jahren und Geschlecht	Herz	Blutdruck	Augen	Oedeme	Urämische Symptome	Albumen pM.	Sediment	Spez. Gewicht	Wasser
									b) Sekundäre Schrumpfniere.		
29	Sel.	62 m.	Hypertr.	180	Retin. album u. Hämorrh.	Anfangs kardiale	Kopfweh	schwach +	Hyal. und granul. Zyl., rote, weisse Blutkörp.	(Diabetik.)	—
30	Cant.	71 m.	"	160	o. B.	Keine	Keine	Spur	Zuweilen hyal. Zyl.	Variabel 1005—15	Stark überschiessend.
31	Pri.	58 m.	"	160—90	o. B.	+	Keine	2—3	Wechselnd, meist hyal. und granul. Z., weisse, rote Blutk.	Fixiert 1008—10	Annähernd normalurisch.
32	Nasch.	62 m.	Dilatiert	180	Glaukom	+	Foetor uraem.	Spur	Selten Zylinder, Epithel.	Fixiert 1005—06	Bei Bettruhe überschiessend.
33	Men.	52 m.	Hypertr.	210	—	Keine	Appetitlosigkeit, Hautjucken	2	Gran. u. hyal. Zyl., weisse Blutkörp.	Fixiert 1008—09	Polyurisch
34	Bern.	58 m.	+	240	Retinalblut	"	Keine	1—1,5	Hyal., granul. Zyl., rote, weisse Blutk.	Fixiert 1008—10	Etwas überschiessend
35	Zag.	53 m.	+	190	o. B.	"	"	$1/2$	Hyal. Zyl., weisse, zuletzt rote Blutk.	Nicht fixiert! 1012—20	Normalurisch. Körpergewicht ständig fallend.
36	Hoff.	27 w.	Linker Ventrikel hypertrophisch	215	Oedem der Papille; einzelne Blutungen	Am Fussrücken angedeutet	Kopfschmerz, Erbrechen, zuletzt Benommenheit	4—8	Reichlich gran. Zyl., Leukozyten.	1009—13 fixiert	Reichlich



Wasserzulage (Flüssigkeitsmenge) Urin/spez. Gew.	Kochsalz pM.	Kochsalzzulage	Milchzucker beendigt nach Std.	Jodkali beendigt nach St.	Phenosulfophthalein pCt.	Reststickstoffwert in 100ccm	Bemerkungen
mit Blutdruckerhöhung.							
—	—	Keine Proz.-Erhöhung, keine Flut.	Macht Glykosurie	72	1. St. 22 2. „ 11 3. „ 9 12. „ Ende.	—	4 Monate später beschwerdefrei. Zugleich Diabetes und Arteriosklerose.
—	Meist niedrig 1,5—5	—	—	$52\frac{1}{2}$	—	—	Die Polyurie führte zu extremer Austrocknung des Körpers. Später Besserung d. Befindens.
1000 ccm n. 2 St. 175/1015 n. 4 „ 300/1010 n. 6 „ 200/1010	Bis 6 meist 2—4	5 g! keine Konzentrat., keine Flut retiniert.	Nach 5 St. beendet, 20 pCt. wiedergewonnen.	25. 5. 53 30. 6. 132	26. 5. 1. St. 5 2. „ 4 7. „ Ende. 1. 7. 1. St. 3,5 2. „ Spur 20. „ Ende.	83	Seit 10 J. Alb., seit 3 J. arbeitsunfähig wegen Oedeme und Herzbeschwerden. Behandlung erfolglos.
1000 ccm n. 2 St. 120/1006 n. 4 „ 150/1007 n. 6 „ 110/1006 später: 1000 ccm n. 2 St. 120/1005 n. 4 „ 120/1006 n. 6 „ 145/1005	3—6,5	—	—	> 100	Beginn zwischen 4. und 5. St. in Spur., nach 7 St. nicht mehr nachweisbar.	84	Starke Prostatahypertr. mit Restharn. Schrumpfniere.
—	1,5-2,5	—	—	96	1. St. 4 2. „ 3 3. „ 2,5 8. „ Spur.	—	Seit $\frac{1}{2}$ Jahr krank. Unverändert entlassen.
1000 ccm n. 2 St. 250/1006 n. 4 „ 160/1008 n. 6 „ 140/1007 1000 ccm n. 2 St. 65/1017 n. 4 „ 80/1011 n. 6 „ 165/1006	$2-4\frac{1}{2}$	10 g in 350 ccm Haferschleim Proz.-Erhöhg. auf 4 pM. ohne Flut. Nach 48 St. nicht beendet.	—	> 70	1. St. 8 2. „ 2 5. „ 4 15. „ Ende.	—	Bis vor 3 Wochen „gesund". Seitdem wiederholt nächtliche Anfälle von Asthma card. Auf Diuretin beschwerdefrei.
500 ccm n. 2 St. 40/1026 n. 4 „ 70/1023 n. 6 „ 70/1021 1000 ccm n. 2 St. 26/1022 n. 4 „ 64/1022 n. 6 „ 120/1016 1500 ccm n. 2 St. 90/1018 n. 4 „ 90/1014 n. 6 „ 70/1016	5—10	Durch Proz.-Erhöhung und geringe Flut in 48 St. beendet.	—	69 später 74	1. St. 31 2. „ 17,5 3. „ 6,5 später: 1. St. 39,5 2. „ 8 3. „ 2 7. „ Ende.	—	Vor $\frac{1}{2}$ Jahre leichte Apoplexie. In letzter Zeit Herzklopfen; bei kleinen Diuretindosen keine Flut. Nur geht das spez. Gewicht allmählich herab.
Lässt unter sich: bekam 1000 ccm, n. 2 St. ?/1010 n. 6 St. ?/1011 (Fixation)	2—3	—	—	Nach 75 noch positiv.	Garnichts ausgeschieden (trotz reichlicher Urinmenge).	292	Vor $\frac{3}{4}$ J. Schwangersch., damals ödematös. — 3 Tage nach Einlieferg. gest. — Sekt.: Rechte Niere ganz klein, geschrumpft; links Uebergang v. gr., weisser Niere in Schrumpfniere.



b) Sekundäre Schrumpfniere[n]

Nr.	Name	Alter in Jahren und Geschlecht	Herz	Blutdruck	Augen	Oedeme	Urämische Symptome	Albumen pM.	Sediment	Spez. Gewicht	Wasser
37	Wern.	48 w.	2. Aortenton klingend	182	—	—	—	$^1/_4$—$^1/_2$	Leukozyten, keine Zylinder.	1010-1018	Reichlich
38	Alex.	53 w.	Keine Hypertrophie, systol. Geräusch an Spitze	185	Degenerat. an Retina, unentschieden ob diabetisch od. nephrit.	Leicht.	—	$^1/_4$—1	Leukozyten, mitunter einzelne Zylinder.	1010-1013 ziemlich fixiert	Normal
39	Schoch.	51 w.	Keine Hypertrophie	174	o. B.	—	—	Spur	Leukozyten, keine Zylinder.	Ziemlich fixiert	„
40	Ochs	55 w.	Linker Ventrikel leicht hypertroph.	178	—	—	—	„	Keine Zylinder.	Nicht fixiert 1008-1022	Nicht überschiessen[d]
41	Halp.	35 w.	—	158	—	—	—	2—$^1/_2$	Keine Zylinder.	Nicht fixiert.	Normal
42	Erd.	43 w.	Hypert. d. r. Ventrik. 2. Aortenton klingd.	182	Retinit. diabet.	Keine	Keine	0	Keines.	Variabel.	„
43	Ged.	56 w.	Nicht hypertroph.	176	o. B.	„	„	Spur	Vereinzelt Leukozyten.	„	Etwas überschiessend
44	Gont.	58 w.	Leichte linke Hypertr.	170	„	„	„	„	Reichlich Leukozyten.	Wechselnd	Normal
45	Sal.	50 m.	Hypertr. und dilatiert.	200—220	„	Anfangs geringe	Dyspnoe	—	do.	Variabel	Ueberschiessend Nykturie
46	Dol.	62 m.	Stark hypertroph. Spitzenstoss in d. linken Axillarlinie.	210	Retin. album.	Keine	Keine	3—6	Viele hyal. u. gran. Zylinder.	Ziemlich streng fixiert	Anfangs zurückbleibend, später reichlich

*) Zwischen I. und II. Funktionsprüfung liegt 1 Monat Zeit mit Bettruhe, fleischfreie



mit Blutdruckerhöhung (Fortsetzung).

Wasserzulage (Flüssigkeitsmenge) Urin/spez. Gew.	Kochsalz pM.	Kochsalzzulage	Milchzucker beendigt nach Std.	Jodkali beendigt nach St.	Phenosulfophthalein pCt.	Reststickstoffwert in 100 ccm	Bemerkungen
500 ccm nach 4 St. 450 ausgeschieden.	2—3	Durch Konzentration ausgeschieden.	—	63	Deutsches Präparat; wenig gut ausgeschieden.	—	Klagt seit 3 Jahren über Kopfschmerzen.
500 ccm n. 2 St. 175/1011 n. 4 „ 190/1011 n. 6 „ 100/1011	—	—	Nach 9 St., 45 pCt. wiedergegewonnen.	68	Beginn nach 12 Min. 1 St. später 29 2 „ „ 24 4 „ „ 5 6 „ „ 2 8 „ „ Ende.	—	Diabetes; sieht schlecht.
1000 ccm n. 2 St. 275/1010 n. 4 „ 135/1012 n. 6 „ 240/1009	—	—	—	57	Beginn nach $^1/_4$ St. 1. St. 32 2. „ 10 4. „ 4 8. „ Ende.	85	Diabetes; kann infolge ihrer Nephritis Azeton nicht konzentrieren. 26. 5. 350 Urin, 0,318 g Azeton 27. 5. 1400 „ 1,375 g „ 28. 5. 1550 „ 1,426 g „ 29. 5. 250 „ 0,251 g „ (in 100 Urin zirka 0,1 g Azeton).
1150 ccm n. 2 St. 285/1015 n. 4 „ 200/1015 n. 6 „ 165/1016 n. 8 „ 150/1016	—	—	—	57	Beginn nach 10 Min. 1. St. 38 2. „ 15 4. „ 6 6. „ Ende.	—	Diabetes. Subjekt. beschwerdefrei.
500 ccm n. 2 St. 150/1018 n. 4 „ 125/1018 n. 6 „ 175/1017 n. 8 „ 70/1017	2—4	Durch Konzentration ausgeschieden.	—	58	Beginn nach 10 Min. 1. St. 58 2. „ 6 4. „ Spur 6. „ Ende.	—	Kommt wegen akuter Cystitis gonorrhoica ins Krankenhaus; nach $^1/_2$ Jahr beschwerdefrei, Urin völlig normal.
1000 ccm n. 2 St. 660/1002 n. 4 „ 260/1010 n. 6 „ 120/1008	—	—	—	60	1. St. 25 2. „ 20 4. „ 12 6. „ Spur.	71	Diabetes, Lues; Sklerose der Aorta und Gehirnarterien.
1000 ccm n. 2 St. 720/1003 n. 4 „ 600/1005 n. 6 „ 280/1003	2—4	Durch mässige Konzentration und ziemlich starke Flut ausgeschieden	—	64	1. St. 15 2. „ 24 4. „ 12 6. „ 4 10. „ Ende.	—	Diabetes, Apoplexia.
1000 ccm n. 2 St. 100/1009 n. 4 „ 250/1003 n. 6 „ 350/1010 n. 8 „ 200/1010	—	—	—	72	Beginn nach 15 Min. 1. St. 23 2. „ 27 4. „ 5 6. „ Spur.	70	Diabetes, rechtsseitige Pyonephrose.
1000 ccm n. 2 St. 275/1004 n. 4 „ 370/1004 n. 6 „ 200/1004	Bis 3,5	Nur durch Flut!	—	52	1. St. 30 2. „ 20 3. „ 7 6. „ Ende.	58 $^1/_2$ Jahr später 30	Pendelt um Dekompensation. — Starke Ueberempfindlichkeit.
I. Prüfung *). 1000 ccm n. 2 St. 75/1007 n. 4 „ 180/1008 n. 6 „ 160/1007 II. Prüfung *). 1000 ccm n. 2 St. 475/1004 n. 4 „ 300/1005 n. 6 „ 375/1005 n. 8 „ 200/1007	3—5	Mässige Konzentration, geringe Flut. In 48 St. nicht ganz ausgeschieden.	11 St.	I. Prüf. 102 II. Prf. 56	I. Prüfung. 1. St. 5 2. „ 15 4. „ 3 II. Prüfung. 1. St. 28 2. „ 10 6. „ Ende.	I. Prüf. 158 II. Prf. 50	Starke Besserung des Allgemeinbefindens durch 1 monatigen Gebrauch von Diureticis.

Ernährung, Digitalis- und Diuretinbehandlung.



Name	Alter in Jahren und Geschlecht	Herz	Blutdruck	Augen	Oedeme	Urämische Symptome	Albumen pM.	Sediment	Spez. Gewicht	Wasser
										D. Rote
Le.	42 m.	Hypertr.	205	Retin. alb.	Keine	Keine	Spuren	Zuweil. lange, breite, gekrümmte granul. Zylinder.	Nicht fixiert 1010—25	Normal
Bram.	53 m.	Hypertr. u. Dilat.	190	—	„	„	Keines	Hyal. Zylinder, weisse.	Nicht fixiert	Ueberschiessend (Diuretinwirkg.)
Mer.	48 m.	Hypertr.	180—215	o. B.	Anfangs kardiale	„	+	Rote, weisse Blutk., später hyal. Zyl.	Nicht fixiert 1009—21	Nichtüberschiessend
Jüd.	39 m.	o. B.	170	„	Keine	„	Spur	Zuweilen hyal. Zyl., Leukozyten.	Nicht fixiert (Glykos.)	Leicht überschiessend
Schw.	67 m.	Aneurysm. aort. Herzhypertr.	130—140	„	„	„	Keines	Hyal. Zylinder, einige Leukozyten.	1007—21	?
Kall.	78 m.	Geringe Hypertr.	190	„	„	„	„	Keines.	1010—26	?
Bl.	72 w.	Etwas hypertrophisch	200	—	—	—	Spur	—	1013—19	Etwas zurückbleibend, Pleuritis!
Neu.	60 w.	Leichte Hypertrophie	182	—	—	—	„	—	1010—17	Normal
Gold.	69 w.	Leichte Hypertr.	200	—	—	—	Frei	—	1010—18	„

*) Die Proben wurden an aufeinanderfolgenden Tagen vorgenommen.

Wasserzulage (Flüssigkeitsmenge) Urin/spez. Gew.	Kochsalz pM.	Kochsalzzulage	Milchzucker beendigt nach Std.	Jodkali beendigt nach St.	Phenosulfophthalein pCt.	Reststickstoffwert in 100 ccm	Bemerkungen
Granularnieren.							
Missglückt.	Gute Konzentr.	—	—	Nicht verlängert	—	79, nach 3/4 J. 56, n. 1 1/4 J. 46	Wassermann negativ. Stauungsleber. Befind. sich 1/2 J. später wohl.
750 ccm n. 2 St. 320/1011 n. 4 „ 200/1012 n. 6 „ 175/1012	3—5,5	—	—	46	1 1/4 St. 22 2. „ 8 3. „ ff. Spur.	—	1/4 J. später noch Herzbeschwerden wie anfangs.
750 ccm n. 2 St. 80/1017 n. 4 „ 76/1019 n. 6 „ 86/1016 1500 ccm n. 2 St. 600/1004 n. 4 „ 300/1004 n. 6 „ 100/1008	—	—	—	80	—	—	Asthma cardiale. Alkohol- und Nikotinabusus. Zwei Monate später Wohlbefinden.
—	—	—	In 5 St. Dextrose?	21 1/2	1. St. 5 2. „ 16 3. „ 13,5 5. „ 17,5 6. „ 6 10. „ Ende.	—	Lues cerebrospinalis. 1/2 J. später an Apoplexie gestorben.
500 ccm*) n. 2 St. 210/1014 n. 4 „ 150/1013 n. 6 „ 120/1015 1000 ccm n. 2 St. 120/1019 n. 4 „ 350/1007 n. 6 „ 250/1010 1500 ccm n. 2 St. 260/1012 n. 4 „ 300/1003 n. 6 „ 110/1015	5—7	—	—	25	1. St. 14,5 2. „ 16,5 3. „ 21 4. „ 8	—	Lues pulmon. + Aneurysma aort. nach Schmierkur gebessert. Ständige mässige kardiale Dyspnoe.
500 ccm*) n. 2 St. 70/1014 n. 4 „ 105/1011 n. 6 „ 80/1017 1000 ccm n. 2 St. 260/1006 n. 4 „ 265/1006 n. 6 „ 115/1012	3—7	—	—	25	—	—	Lungentumor mit asthmatischen Anfällen.
1100 ccm n. 2 St. 200/1015 n. 4 „ 320/1010 n. 6 „ 540/1010 n. 8 „ 60/?	2—4	Durch Konzentration ausgeschieden	—	51	Beginn nach 10 Min. 1. St. 58 2. „ 15 4. „ 6 6. „ Ende.	—	Rippensarkom, Pleuritis verursachend. Keine Herzbeschwerden.
500 ccm n. 2 St. 280/1013 n. 4 „ 130/1012 n. 6 „ 90/1012	2—4	—	—	47	Deutsches Präparat.	—	Neurasthenie, keine Herzbeschwerden.
500 ccm n. 2 St. 220/1014 n. 4 „ 200/1012 n. 6 „ 60/1014	3—6	Durch Konzentration ausgeschieden	—	35	Deutsches Präparat.	—	Chron. Rheumatismus; keine Herzbeschwerd.



D. Rote Granular-

Nr.	Name	Alter in Jahren und Geschlecht	Herz	Blutdruck	Augen	Oedeme	Urämische Symptome	Albumen pM.	Sediment	Spez. Gewicht	Wasser
56	Borch.	72 w.	Links systol. Geräusch an Spitze u. Aortenton klingend.	180—210	—	—	—	Spur	Wenige Leukozyten	1008—15	Normal
57	Gold.	55 m.	Dilatiert, etwas hypertroph.	165—180	—	Bei Aufnahme. Rasch weg	—	0	Hyal. Zylinder.	Variabel	"
58	Ka.	70 w.	o. B.	172	—	—	—	Spur	—	1015—23	"
59	Lieb.	54 w.	"	182	—	Keine	Keine	"	—	1012—20	"
60	Tau.	58 m.	"	200	o. B.	"	"	"	Vereinzelte Leukozyten.	1008—15	"
61	Sim.	68 w.	Mässige linke Hypertr.	168	"	Gering.	"	"	Mässig viel Leukozyten.	Nicht fixiert	"
62	Hamm.	64 w.	Linker Ventrikel stark hypertroph.	166	"	Keine	"	"	—	Variabel	"
63	Ar.	66 w.	Links hypertroph.	192—210	—	"	"	Frei	Frei	"	"



nieren (Fortsetzung).

Wasserzulage (Flüssigkeits-menge) Urin/spez. Gew.	Koch-salz pM.	Kochsalz-zulage	Milch-zucker beendigt nach Std.	Jodkali be-endigt nach St.	Phenosulfophthalein pCt.	Reststickstoff-wert in 100 ccm	Bemerkungen
500 ccm n. 2 St. 290/1008 n. 4 „ 120/1009 n. 6 „ 40/1010	—	—	—	48	Deutsches Präparat.	—	Angina pectoris.
1000 ccm n. 2 St. 1250/1005 n. 4 „ 135/1010 n. 6 „ 90/1024 1000 ccm n. 2 St. 980/1005 n. 4 „ 200/1005 n. 6 „ 45/1032	4—6	—	—	35	1. St. 38 2. „ 21 3. „ 8,5 4. „ 4 10. „ Ende.	48	Kam mit dekompens. Herz herein, jetzt nur mehr Herzklopfen.
1000 ccm n. 2 St. 430/1005 n. 4 „ 490/1003 n. 6 „ 200/1010	3—5	—	—	52	Beginn nach 10 Min. 1. St. 38 2. „ 28 4. „ 5 6. „ 4	—	Angina pectoris.
1500 ccm n. 2 St. 500/1003 n. 4 „ 650/1005 n. 6 „ 650/1007	—	—	—	39	Beginn nach 10 Min. 1. St. 61 2. „ 19 4. „ 3 6. „ Ende.	—	Diabetes.
1000 ccm n. 2 St. 500/1003 n. 4 „ 245/1004 n. 6 „ 145/1007	—	—	—	48	1. St. 42 2. „ 23 3. „ 7	—	Sklerotische Erweichung in der Innenkapsel. Jetzt Wohlbefinden.
1000 ccm n. 2 St. 300/1007 n. 4 „ 300/1005 n. 6 „ 160/1013 n. 8 „ 100/1017	2—4	Durch Konzentration ausgeschieden	—	52	1. St. 41 2. „ 18 4. „ Spur 6. „ Ende.	Im Anfall von Herzkollaps 56	Seit 3 Jahren Atemnotsanfälle, Angina pectoris. Anschwellen der Beine.
1000 ccm n. 2 St. 480/1004 n. 4 „ 300/1005 n. 6 „ 180/1011	2—4	Durch Konzentration ausgeschieden	—	41	Beginn nach 1/4 St. 1. St. 32 2. „ 25 4. „ 4 6. „ Ende.	—	Seit 14 Tagen Anfälle von Angina pectoris. Im Anfall gestorben.
1000 ccm n. 2 St. 444/1004 n. 4 „ 300/1006 n. 6 „ 200/1010	—	—	—	37	1. St. 42 2. „ 15 4. „ 4	24	Arthrit. deformans. Keine Herzbeschwerd.

XXVII.

Mitteilungen aus der III. medizinischen Universitätsklinik in Budapest
(Direktor: o. ö. Prof. Dr. Alexander Baron von Korányi).

Ueber den Einfluss der Herzlage auf die Grösse der Elektrokardiogrammzacken.

Von

Dr. **Ernst Egan.**

(Mit 6 Kurven im Text.)

Nachdem Waller als erster bemerkt hatte, dass die Lage des Herzens auf die Form des Elektrokardiogramms einen Einfluss ausübe, wurde dieses Thema von mehreren Autoren berührt.

Wie Waller nahmen Einthoven und Lint an, dass es gelingen müsse, mittels des Elektrokardiogramms gewisse Lageveränderungen des Herzens bestimmen zu können; Einthoven hebt auch in seinen späteren Arbeiten über das Elektrokardiogramm die Wichtigkeit der Beachtung der Herzlage hervor. Ferner wird diese Frage von Pribram, Hering, Hoke, A. Hoffmann u. a., am eingehendsten von Grau behandelt.

Grau stellte verschiedene Versuche an, und zwar suchte er teils durch Aenderung der Ableitungsstellen bei unveränderter Lage des Herzens, teils durch Aenderung der Lage des Herzens bei fixen Ableitungsstellen den Einfluss der Herzlage auf die Form des Elektrokardiogramms experimentell nachzuweisen. Bei seinen Untersuchungen gelangt er zu dem Schlusse, dass die Grösse der Zacke R (J) kein Mass der Grösse der Herzarbeit darstellen könne, da sich dieselbe mit der Lage des Herzens ändere, ferner dass das Kleinerwerden, Verschwinden oder Negativwerden der Zacke T (F) in der Ableitung III im allgemeinen kein Zeichen der Herzinsuffizienz bedeute, da in einem Falle von beweglichem Herzen beim Atmen die Lageveränderung des Herzens dieselbe Veränderung dieser Zacke zu bewirken vermochte. Eine gewisse Regelmässigkeit konnte bei Lageveränderungen des Herzens in dem Verhalten der Zacke S (Jp) gefunden werden, dieselbe war bei allen Verlagerungen, Verziehungen oder Vergrösserungen des Herzens nach links in der Ableitung I, bei allen Verlagerungen usw. des Herzens nach rechts bei der Ableitung II am grössten.

Will man die Wirkung des Lagewechsels des Herzens nachweisen, so darf man nur Untersuchungen gelten lassen, die an ein und demselben



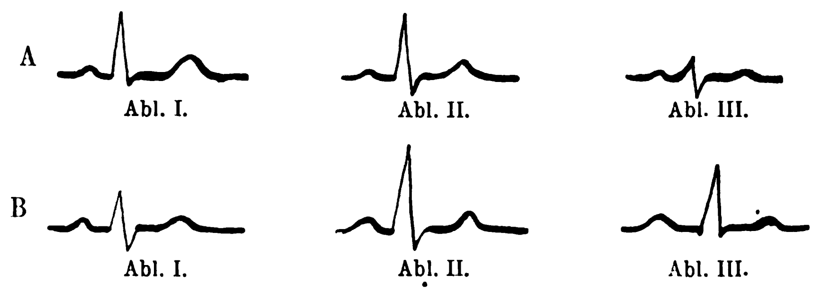
Individuum vorgenommen wurden, da ja individuelle Unterschiede stark in Betracht kommen müssen. Dies erwähnt auch Grau und verwendet zu seinen Untersuchungen, da sich Versuche mit Magenaufblähung als wenig günstig erwiesen, Personen mit beweglichem Herzen, bei denen durch Körperlagewechsel eine Aenderung der Herzlage experimentell hervorgerufen wurde.

Um nun den Einfluss der veränderten Herzlage an ein und demselben Individuum möglichst einwandsfrei nachprüfen zu können, machte ich einige Versuche an Patienten, bei denen ein künstlicher Pneumothorax angelegt war.

Zur Untersuchung gelangten Patienten der Tuberkulose-Abteilung unserer Klinik mit normaler oder doch von der Norm nur wenig abweichender Thoraxformation, relativ gutem Allgemeinbefinden und einer einseitigen, teils beginnenden, teils nicht zu weit vorgeschrittenen Tuberkulose der Lunge.

Die Versuchsanordnung war die gewohnte; Apparat nach Edelmann. Die Patienten nahmen bei allen Aufnahmen dieselbe Lage ein (recht nach hinten gelehnt sitzend) und befanden sich während der Aufnahme in einem anderen Raume als die Aufnahmestation. Die Elektrokardiogramme wurden einige Tage vor der Brauerschen Operation aufgenommen und, wenn möglich, alsbald nach der Operation, jedenfalls aber unmittelbar nach der ersten Nachfüllung des Pneumothorax wiederholt. Vor jeder Elektrokardiogramm-Aufnahme wurde ein Röntgen-Orthodiagramm des Herzschattens angefertigt.

Fall 1. 28jähriger Mann, normal geformter Thorax, mässige Infiltration der rechten Lungenspitze, gute Beweglichkeit des Zwerchfells beiderseits. Median gelegenes Herz. Nach der Brauerschen Operation an der rechten Seite zeigt das Röntgen-Orthodiagramm deutliche Verdrängung des Herzschattens nach links. Im Elektrokardiogramm sind folgende Veränderungen im Vergleiche zur Aufnahme vor der Operation zu bemerken: Abl. I: P unverändert, R stark verkleinert, S stark vergrössert, T ein wenig kleiner. Abl. II: P und R sind etwas grösser, S und T unverändert. Abl. III: P und R sehr stark vergrössert, S etwas kleiner, T unverändert.



Fall 1. A vor B nach Anlegen des künstlichen Pneumothorax.

Fall 2. 35jähriger Mann, etwas länglicher Thorax, starke Infiltration der rechten Spitze, Zwerchfell beweglich, Herz median gelegen. Nach der Brauerschen Operation ist die Verdrängung des Mittelschattens nach links im Orthodiagramm zwar nicht so



stark wie im Falle 1, dennoch deutlich zu sehen. Das Elektrokardiogramm zeigt folgende Veränderungen: Abl. I: P unverändert, R kleiner, S grösser, T unverändert. Abl. II: keine besondere Veränderung. Abl. III: P etwas grösser, R grösser, S und T unverändert.

Fall 3. 20jähriger Mann, normal geformter Thorax. Infiltration der rechten Spitze. Zwerchfell mässig beweglich, Herz ein wenig mehr quer gelegen. Bei der Operation wird bloss ein kleiner Pneumothorax angelegt, der keine auffallende Verdrängung des Herzschattens im Orthodiagramm verursacht; das nach der Operation aufgenommene Elektrokardiogramm zeigt keine besondere Veränderung. Erst bei der Nachfüllung wird der Pneumothorax genügend erweitert und das Herz nun ziemlich stark nach links verdrängt. In dem nun aufgenommenen Elektrokardiogramm ergeben sich folgende Veränderungen: Abl. I: P kleiner, R kleiner, S ein wenig grösser — war schon vor der Operation ziemlich gross (siehe Herzlage), T unverändert. Abl. II: P und R ein wenig grösser, S stark verkleinert, T unverändert. Abl. III: P grösser, Auftreten einer Zacke Qu, R bedeutend grösser, S und T unverändert.

Fall 4. 18jähriger junger Mann, normal gebildeter Thorax, pleuritisches Exsudat rechts, Herz etwas nach links verdrängt. Nach der Punktion des Exsudats Insufflation mit N. Nachher im Orthodiagramm stärkere Verdrängung des Herzschattens nach links. Das nach dem Eingriffe aufgenommene Elektrokardiogramm wies im Vergleiche zu jenem vor demselben bloss insofern Veränderungen auf, dass in Abl. II und in Abl. III R etwas grösser wurde und in Abl. III eine Zacke Qu auftrat; Abl. I zeigte keine wesentliche Veränderung.

Fall 5. 24jähriger Mann, normal geformter Thorax. Infiltration der linken Spitze, Diaphragma mässig beweglich, Herz median gelegen. Nach der Brauerschen Operation ist bloss mässige Verdrängung des Herzschattens nach rechts zu sehen (ungenügend grosser Pneumothorax, eine Wiederholung war in diesem Falle nicht möglich, da der Patient die Anstalt noch vor der Nachfüllung des Pneumothorax verliess). Das Elektrokardiogramm ergibt keine grossen Veränderungen: Abl. I bleibt unverändert, in Abl. II und ebenso in Abl. III ist S vergrössert.

In den vorliegenden Fällen sind die Veränderungen, welche die einzelnen Zacken der Elektrokardiogramme durch die Verdrängung des Herzens erleiden, zwar an sich nicht sehr gross, dieselben scheinen aber ein bestimmtes System zu befolgen. Je nach dem Grade der Herzverdrängung treten dieselben Veränderungen im Elektrokardiogramm mehr oder weniger stark ausgeprägt immer wieder auf.

Bei der Verdrängung des Herzens nach links finden wir meist in der Ableitung I ein Kleinerwerden der Zacke R (J) und eventuell auch der Zacke P (A), und ein Grösserwerden der Zacke S (Jp), in der Ableitung III ein Grösserwerden der Zacken R und P und manchmal ein Auftreten der Zacke Qu (Ja).

Von Verdrängung des Herzens nach rechts liegt bloss ein Fall vor und auch bei diesem war die Verdrängung keine grosse. Wir sehen hier bloss ein Grösserwerden der Zacke S_{II} und S_{III}.

Zwischen den Veränderungen des Elektrokardiogramms bei Verdrängung des Herzens nach links und jenen bei Verdrängung nach rechts war insofern ein Gegensatz zu sehen, dass bei Verdrängung nach rechts S_{II} grösser wurde, während bei Verdrängung nach links, dann wenn



S_I schon ziemlich gross war, diese Zacke in der Ableitung II stark verkleinert wurde.

Die Veränderungen, welche die einzelnen Zacken in obigen Fällen erfahren, lassen sich nur auf die Lageveränderung des Herzens als Ursache zurückführen. Wurde der Einfluss der Herzlage auf die Form des Elektrokardiogramms auch bisher genügend gewürdigt, so dürfte es bei Fortsetzung dieser Untersuchungen an einem grösseren Material höchstwahrscheinlich gelingen, für die verschiedenen Lageveränderungen (Achsendrehungen?) des Herzens Elektrokardiogrammformen aufzustellen.

Könnten wir dies, so wüssten wir, wieviel bei den von einzelnen Autoren für verschiedene Vitien als typisch gefundenen Elektrokardiogrammformen der Lageveränderung des Herzens resp. der Vergrösserung einzelner Herzteile in einer bestimmten Richtung zukommt und wären auch eher imstande, andere Unregelmässigkeiten, die auf eine Veränderung der Wirkung der Herzmuskulatur zurückzuführen sind, aus dem Elektrokardiogramm abzulesen.

Literatur.

1) Waller, zit. nach Einthoven und Lint. — 2) Einthoven und Lint, Pflügers Arch. 1900. S. 80—139. — 3) Einthoven, Ebenda. 1908. Bd. 122. S. 517. — 4) Hering, Wiener klin. Wochenschr. 1909. S. 435. — 5) Pribram, Ebenda. 1910. S. 454. — 6) Hoffmann, Pflügers Arch. 1910. Bd. 133. S. 552. — 7) Grau, Diese Zeitschr. Bd. 69. S. 281.



XXVIII.

Bemerkungen zu der Arbeit von weiland Jos. Masel „Zur Frage der Säurevergiftung beim Coma diabeticum".

Von

Fr. Rolly.

Trotzdem ich in einem Vortrag, „Das Wesen und die Behandlung des Coma diabeticum" (Med. Klin., 1913, Nr. 15), die Resultate des Versuchsmaterials zweier von mir über diesen Gegenstand veröffentlicher Arbeiten zusammengefasst und in dem Vortrag ausdrücklich auf beide hingewiesen habe, so hat M. es doch nur für nötig gehalten, die eine in der Münchner med. Wochenschrift, 1912, Nr. 22 u. 23, und nicht die in der Deutschen Zeitschrift für Nervenheilkunde, 1913, Bd. 47 u. 48, erschienene Arbeit (Experimentelle Untersuchungen über den Grad der Blutalkaleszenz bei Gesunden und Kranken) durchzulesen. Da aber in der zuletzt genannten Publikation genau meine Methode der elektrometrischen Blutalkaleszenzbestimmung, die Versuche etc. beschrieben sind, so sind alle Bemerkungen M.s, welche er über meine Methode, ohne sie gekannt zu haben, anführt, hinfällig.

Ich habe in der M. unbekannten Arbeit u. a. die Gründe angeführt, weswegen keine der bis jetzt bestehenden elektrometrischen Methoden den absoluten Grad der Alkaleszenz des Gesamtblutes anzugeben vermag. Auch glaube ich dort gezeigt zu haben, dass die elektrometrische Methode im allgemeinen und unsere Methode im speziellen alle Schwankungen der Blutalkaleszenz einwandfrei und absolut sicher angibt.

Wenn M. meint, dass ich mich betreffs der Frage der Säurevergiftung beim Coma diabeticum in meiner 2. Mitteilung auf den entgegengesetzten Standpunkt als in meiner 1. gestellt hätte, und dies noch dazu „ohne Anführung eines Versuches", so kann M. der Vorwurf nicht erspart bleiben, dass er auch diese beiden Arbeiten nur ungenügend gekannt hat. Denn sonst kann meiner Meinung nach niemand einen Widerspruch in den beiden Veröffentlichungen finden.

Möge dies der Leser selbst entscheiden:

In meiner ersten Mitteilung schreibe ich: „Wir selbst konnten das Blut bis jetzt nur an zwei Patienten mit Coma diabeticum in bezug auf seine Alkaleszenz prüfen und fanden bei denselben eine so geringe Anzahl von OH-Jonen wie bei keiner sonstigen unserer zahlreichen Untersuchungen. Bei beiden Patienten ist die Reaktion des Blutserums, da die OH-Jonenkonzentration geringer als die H-Jonenkonzentration war, als sauer anzusprechen, während das Blutserum von allen übrigen Patienten, die wir bis jetzt untersuchten, alkalisch reagierte."

„Es steht also nach unseren jetzigen Untersuchungen der Auffassung, dass das Coma diabeticum durch eine Säurevergiftung verursacht werde, nichts im Wege. Denn wir können uns ganz gut vorstellen, dass schon infolge einer geringen Vermehrung der H-Jonen der ganze Symptomenkomplex des diabetischen Komas ausgelöst wird. Ob daneben natürlich bei der Entstehung des Komas noch eine giftige Salzwirkung oder

ein anderes toxisches Agens eine ursächliche Rolle spielt, ist durch unseren Versuch keineswegs ausgeschlossen. Tatsache jedenfalls ist, dass wir das Blutserum dieser Patienten sauer fanden, was bei allen anderen Erkrankten nicht der Fall war, und dass bei einer sauren Reaktion desselben ein Leben wohl nicht mehr möglich ist."

In dem Vortrag aber, den M. kannte, schreibe ich:

„Während die Reaktion des Blutes bei gesunden Menschen einen bestimmten mässigen Alkaleszenzgrad aufwies, konnten wir unter 11 Fällen von typischem Coma diabeticum mittels der elektrometrischen Methode nur dreimal eine saure Reaktion des Blutes feststellen. Bei allen übrigen Patienten war die Reaktion alkalisch, bei sechs von diesen sieben jedoch abnorm erniedrigt. Dagegen wurde bei einer Patientin mit typisch ausgebildetem Koma zwölf Stunden vor dem Tode eine völlig normale Blutreaktion gefunden."

Dann weiter:

„Wir kommen demnach auf Grund unserer und der in der Literatur vorhandenen Angaben zu dem Schlusse, dass bei einem kleinen Teil der diabetischen Komapatienten eine reine Säurevergiftung im Sinne Naunyns vorliegen kann. Bei dem grösseren Teil der Fälle jedoch ist dies, wie namentlich unsere Untersuchungen festgestellt haben, ausgeschlossen, da die Alkaleszenz des Blutes bei ihnen wohl gesunken, aber doch nicht so niedrig gefunden wurde, dass das Koma dadurch erklärt werden kann."

Der von M. behauptete Gegensatz meiner Meinungen ist also, wie jeder aus der Gegenüberstellung der soeben angeführten Sätze meiner beiden Publikationen entnehmen wird, nicht vorhanden und kann nur behauptet werden, wenn man Bruchstücke meiner Arbeiten aus dem Zusammenhang heraus nebeneinander hält. Dass aber eine derartige Beurteilung fremder Arbeiten nicht berechtigt ist, bedarf wohl keiner weiteren Erörterung.

Auch sonst wäre noch verschiedenes gegen die Arbeit M.s vorzubringen. Da M. aber inzwischen gestorben ist, durch Polemiken gewöhnlich sachlich nichts heraus kommt und die Resultate unserer früheren Untersuchungen mit den jetzigen Versuchen M.s, ohne dass die letzteren zur Frage der Säurevergiftung beim Coma diabeticum etwas Neues gebracht hätten, völlig im Einklang stehen, so will ich hier weitere Bemerkungen zu der Arbeit M.s unterlassen.



XXIX.

Kleinere Mitteilungen.

Erklärung.

Ich sehe mich veranlasst, zu den sachlich und formal mindestens höchst auffälligen Bemerkungen, die Herr Th. Hausmann an den Fall 11 seiner Arbeit über „Die latenten und maskierten Nierenbeckenerkrankungen“ (diese Zeitschrift, 1914, Bd. 79, 3. u. 4. Heft, S. 348 u. 349) geknüpft hat, folgende Erklärung abzugeben:

1. Die genannte Arbeit hat mir vor der Veröffentlichung nicht vorgelegen.
2. Die persönlichen Differenzen der Herren Hausmann und Beyer gehen mich und meine Klinik nichts mehr an, nachdem beide Herren im Herbst 1913 aus ihren Stellungen an meiner Klinik und Poliklinik ausgeschieden sind.
3. Für alle ferneren Veröffentlichungen des Herren Hausmann, auch wenn in denselben Material verwertet werden sollte, das aus meiner Klinik oder Poliklinik stammt, trage ich keine Verantwortung.

Martius.

Berichtigung zu dem Aufsatz von Herrn Th. Hausmann über „Die latenten und maskierten Nierenbeckenerkrankungen“ in Bd. 79, Heft 3 u. 4 dieser Zeitschrift.

Auf Seite 41 seiner Arbeit schreibt der Autor bei der Schilderung der Krankengeschichte des Falles 10 folgendes: „In der Kinderklinik wurde sehr bald eine Meningitis konstatiert, doch meine Annahme, dass eine Pyelitis vorhanden sei, wurde verworfen, da der Urin klar wäre und kein Eiweiss enthalte. Aus diesem Grunde war auch eine Sedimentuntersuchung unterlassen worden.“ Als verantwortlicher ärztlicher Leiter der medizinischen Kinderabteilung des Grossh. Universitäts-Krankenhauses halte ich mich für verpflichtet, hier ausdrücklich darauf hinzuweisen, dass diese Behauptung nur für die erste Zeit nach der Aufnahme des Patienten zu Recht besteht, während am 3. Tage die Krankengeschichte einen ausführlichen Bericht über den Urinbefund enthält und der Kranke seitdem wegen Pyelitis behandelt worden ist.

Prof. **Brüning.**

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.

Fig. 1 (I—VI Systole-Phasen, VII—X Diastole-Phasen).

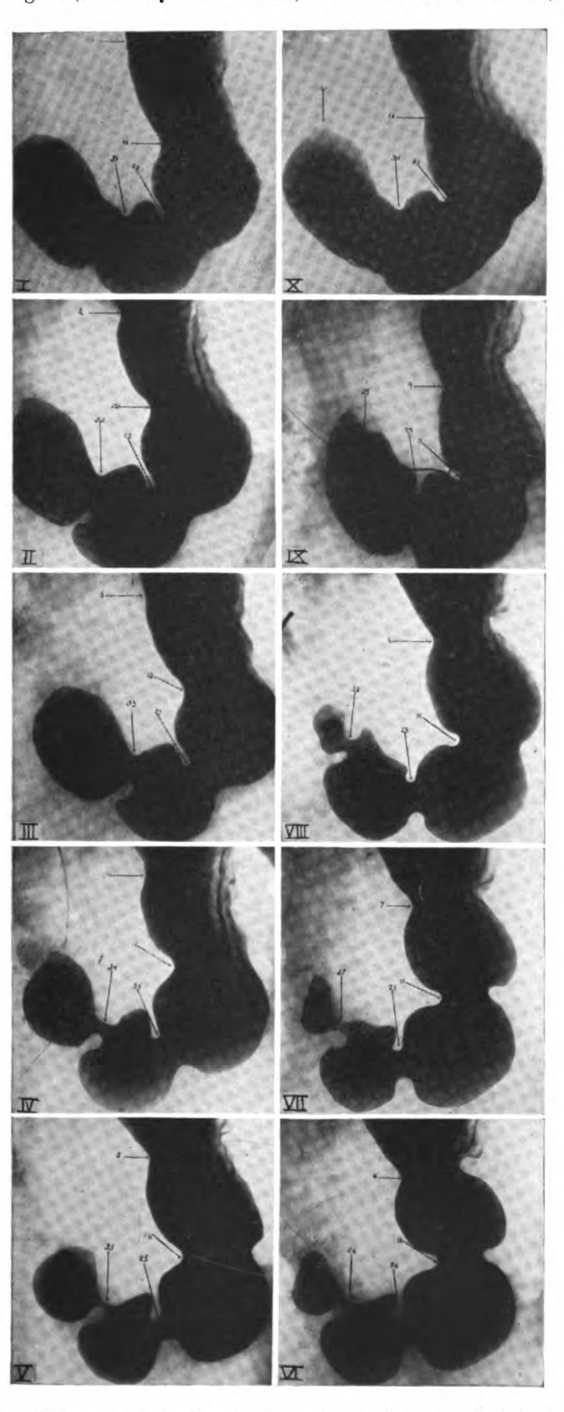
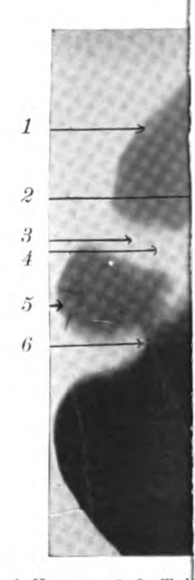


Fig. 1 ist eine Serie von Röntgenogrammen, die verschiedene Phasen verschiedener Perioden zeigen; sie sind nach dem Fortschreiten der peristaltischen Wellen angeordnet. Man sieht dort die Systole und Diastole, sowie das Wandern der vier Perioden der gastrischen Peristaltik nach dem Pylorus hin. Die Bewegungskräfte sind etwas aktiver als bei der normalen gastrischen Peristaltik. aber zeigen sehr deutlich ihre Zusammengehörigkeit.





1 Kappe, *2* 2. Tei
4 Sphinkter, *5* S

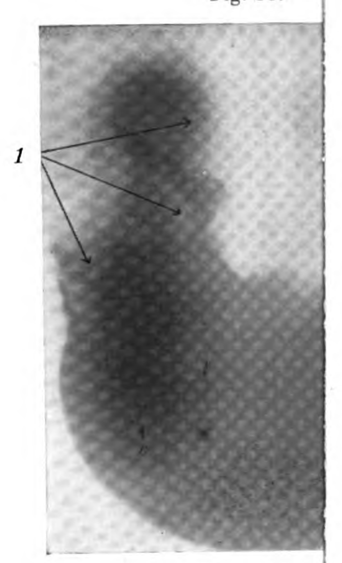
Figg. 2—5 stellen v

Zeitschr

1 Kappe, *2*

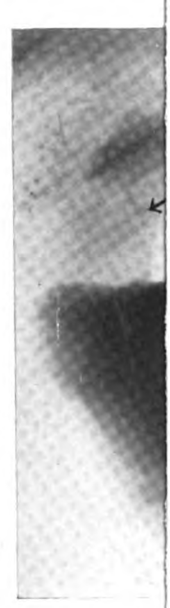
Umfangreic
ris

Fig. 13.



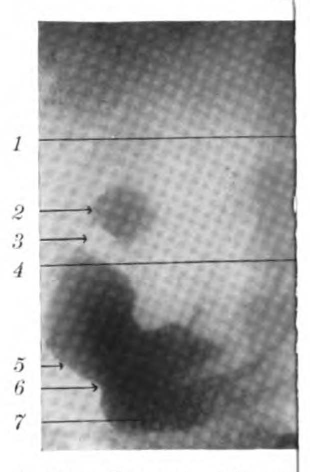
1 Knotiges Gewäc

Beginnendes knotiges Karz
Operation bestäti



Ringf

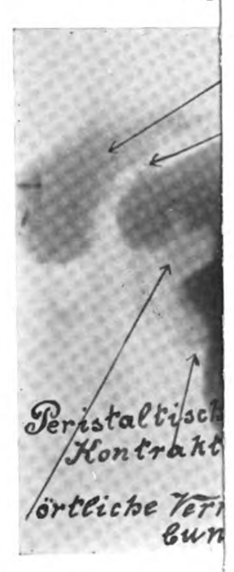
Fig.



1 oberes Segment, *2* Kappe, zusammengepressten ringför *6* Peristaltik, *7*

Sanduhrmagen, gutartig,

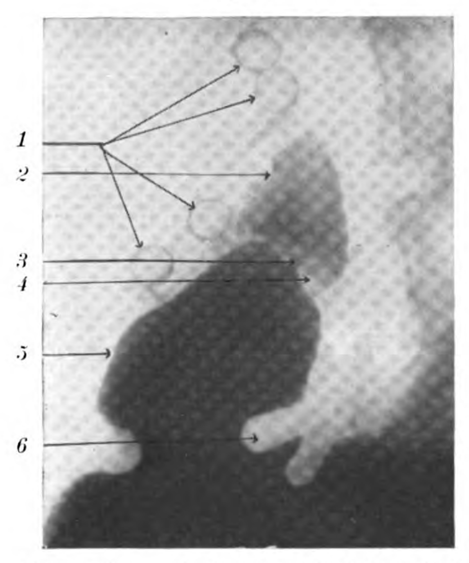
Fig.



Oertliche Vernarbung du durch Operat



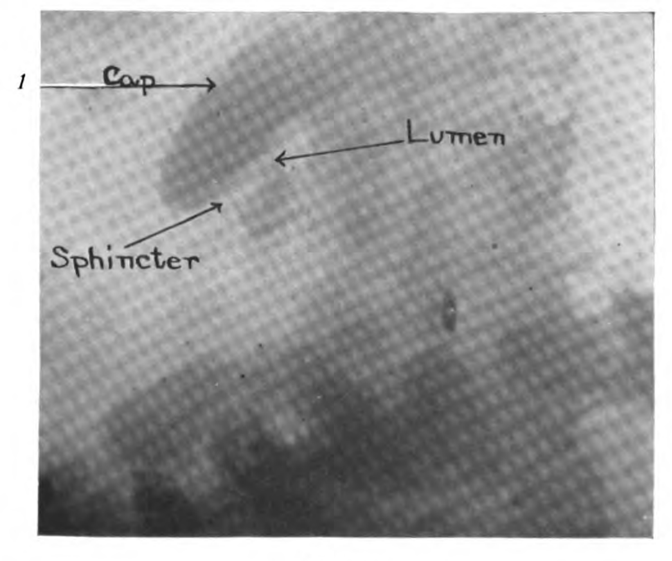
Fig. 28.



1 Gallensteine, *2* Kappe, *3* Lumen, *4* Sphinkter, *5* Schlusswelle, *6* Peristaltik.

Gallensteine, durch Operation bestätigt.

Fig. 29.



1 Kappe.

Gefüllte Kappe, nachdem sich Magen und Duodenum schon entleert haben.

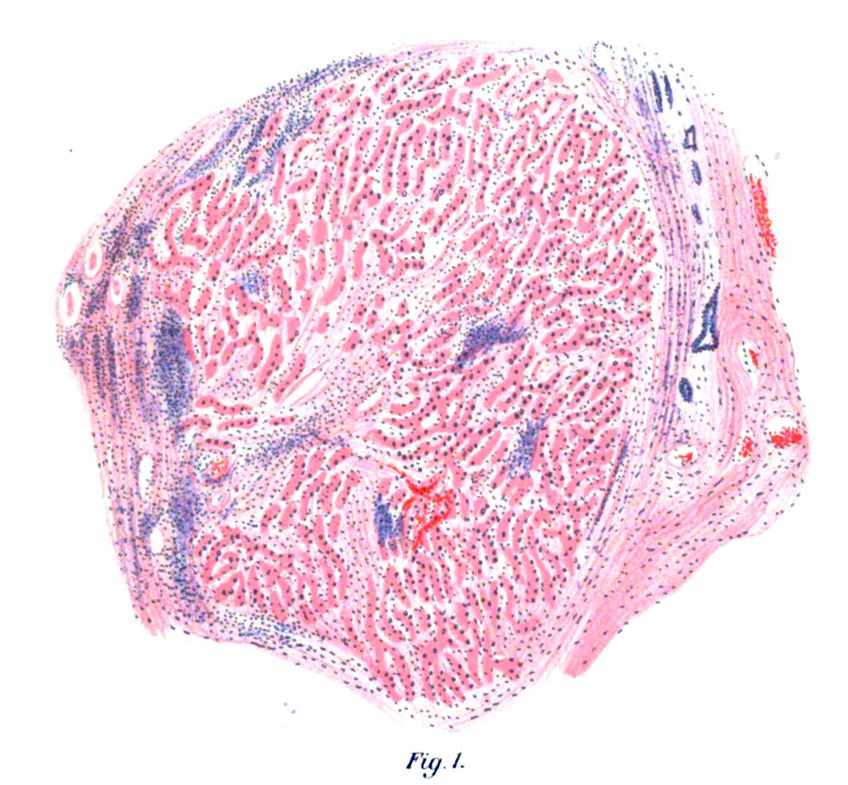


Fig. 1.

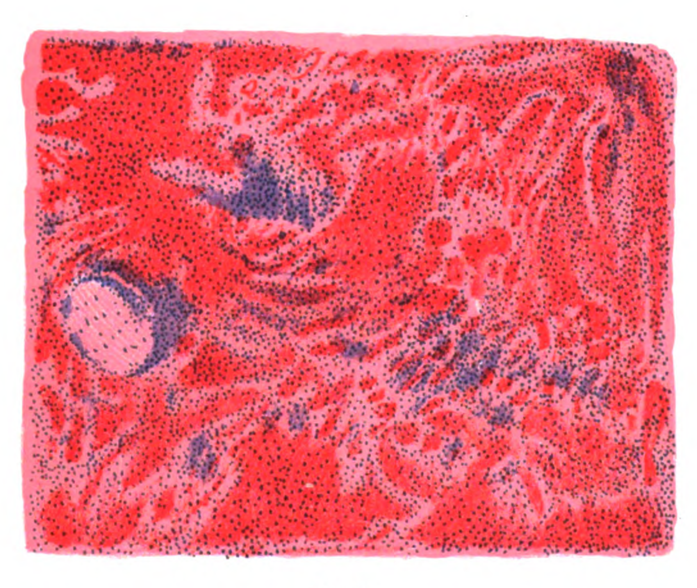


Fig. 2.

M. Landsberg gez. *L. J. Thomas, Lith. Inst. Berlin.*

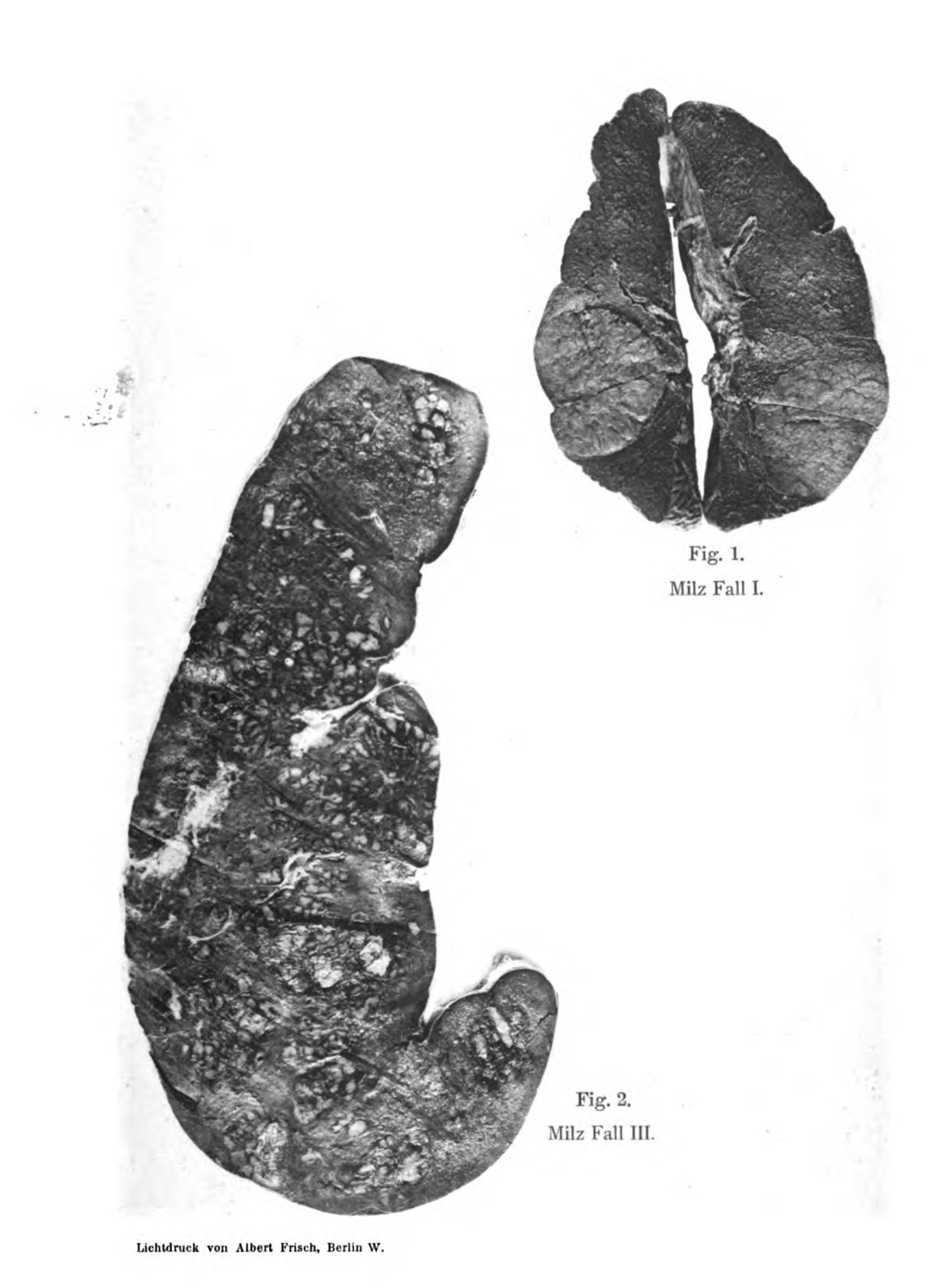


Fig. 1.
Milz Fall I.

Fig. 2.
Milz Fall III.

Lichtdruck von Albert Frisch, Berlin W.



Fig. 3.
Milz Fall IV.

Lichtdruck von Albert Frisch, Berlin W.





Fig. 4.

Leber mit Granulomknoten des Falles IV.

Lichtdruck von Albert Frisch, Berlin W.

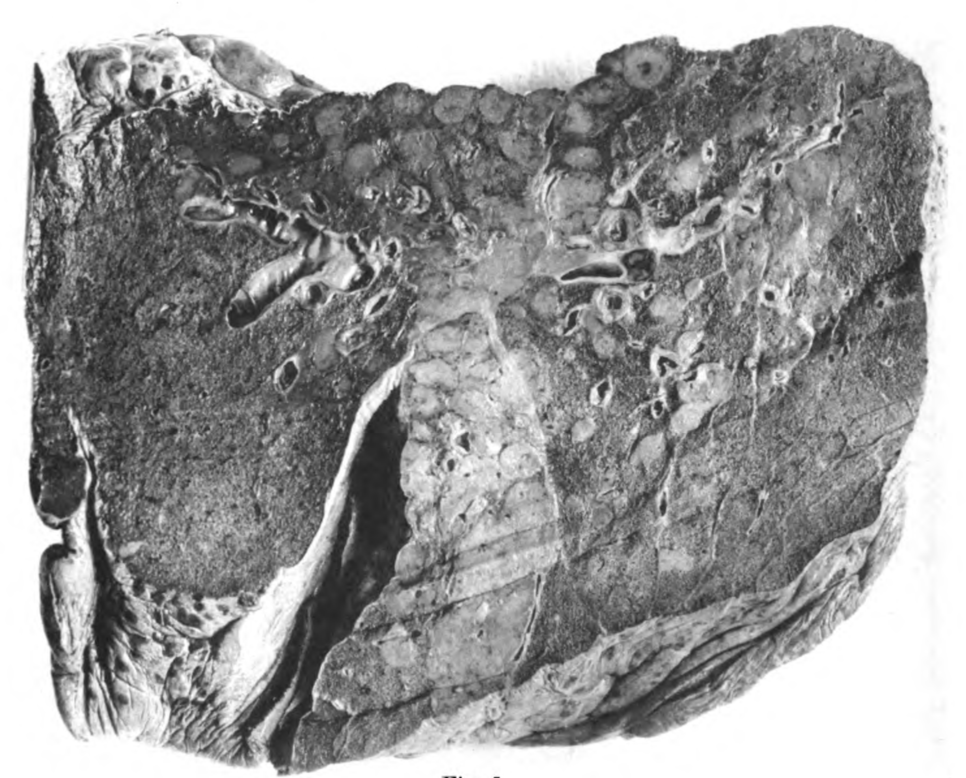


Fig. 5.
Lunge des Falles V.



Fig 6.
Milz des Falles V.

Lichtdruck von Albert Frisch, Berlin W.



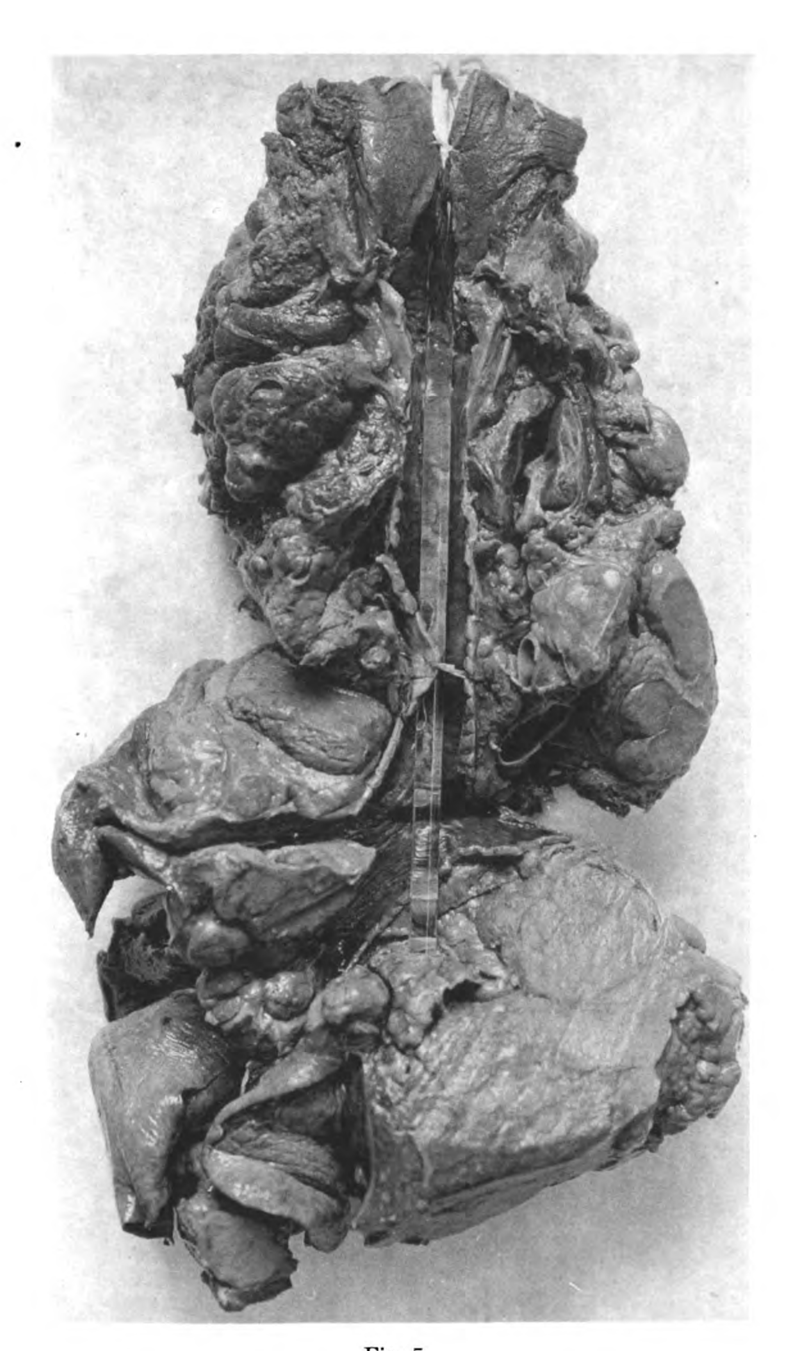


Fig. 7.

Fall VI: Sammlungspraeparat des pathologischen Institutes Zürich (nach Chiari).

Lichtdruck von Albert Frisch, Berlin W.

